Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. M. Gänsslen.)

Über Vererbungsgrundlagen der Perniciösen Anämie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

WILHELM BLINDOW

aus Mülhausen im Elsaß

im Februar 1938.

Dissertations-Verlag Karl J. Triltsch, Würzburg

Referent: Prof. Dr. M. Gänsslen.
Dekan: Prof. Dr. V. Schmieden.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

EINTEILUNG.

I. Das Vererbungsproblem der Perniciösen Anämie. Ziel der Arbeit 1

II. Bericht über 188 Untersuchungen sowie weitere Erhebungen in 40 Sippen 6

1. Erfassung der Sippen. Untersuchungsmethode. Überblick über die erfaßten Sippenangehörigen.
2. Untersuchungsergebnisse in den einzelnen Sippen.

III. Statistische Auswertung und Gesamtbesprechung der Untersuchungsergebnisse 23

A. Laborbefunde.

1. Überblick über die Bearbeitung. Festlegung der „abnormen" und „pathologischen" Werte.
2. Rotes Blutbild.
3. Weißes Blutbild.
4. Bilirubin im Serum.
5. Magensaft.
6. Zusammenfassende Besprechung der Laborergebnisse.

B. Klinische Befunde.

1. Allgemeiner Status.
2. Perniciosasymptome. Status praeperniciosus. Familiäre Perniciosa.
3. Andere Blutkrankheiten.
4. Sonstige Krankheiten.

IV. Stellungnahme zum Vererbungsproblem der Perniciösen Anämie anhand der Untersuchungsergebnisse 48

V. Zusammenfassung 51

Literatur 52

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546424_0053

I. DAS VERERBUNGSPROBLEM DER PERNICIÖSEN ANÄMIE. ZIEL DER ARBEIT.

Das Mitwirken eines oder mehrerer Erbfaktoren beim Zustandekommen des Krankheitsbildes der Perniciösen Anämie dürfte heute allgemein anerkannt werden, wenn auch im Übrigen das Problem der Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheit trotz der Fortschritte der Perniciosaforschung in den letzten Jahren noch keine endgültige Klärung erfahren hat.

Den ersten Hinweis auf eine gewisse Erbbedingtheit der Perniciosa bildete das gehäufte Vorkommen dieser Anämie in derselben Familie, das schon früh beschrieben wurde. Seit der ersten diesbezüglichen Veröffentlichung Howards (1876) häuften sich die Mitteilungen über familiäres Auftreten dieser Erkrankung derart, daß Wilkinson-Brockbank in ihrer Sammelkasuistik (1931) insgesamt 125 solcher Fälle aus der Literatur zusammenzustellen in der Lage waren. Diesen konnten sie noch 15 eigene Beobachtungen hinzufügen, und auch noch nach ihnen haben mehrere Autoren entsprechende Beobachtungen veröffentlicht. Wenn man auch nicht alle der mitgeteilten Fälle als einwandfreie Perniciosa auffassen kann, so bleibt doch soviel gesichertes Material übrig, daß es — angesichts des doch immerhin seltenen Vorkommens der Krankheit — als unhaltbar zu bezeichnen ist, im familiären Auftreten einen reinen Zufall sehen zu wollen, wie dies z. B. Neuburger 1925 getan hat. Auch andere Autoren wie Tschernning, der das familiäre Auftreten durch gemeinsame peristatische Momente, oder Ellerman, der es durch Infektion erklären wollte, dürften als endgültig widerlegt gelten, und die von Schaumann als Erstem mit Nachdruck vertretene erbliche Bedingtheit der Perniciosa wird heute allgemein als Ursache für die familiäre Häufung der Krankheit anerkannt.

Diese Annahme einer gewissen Erbbedingtheit der Perniciösen Anämie findet eine wertvolle Bestätigung in den Mitteilungen Franks und Bremers, die beide von konkordantem Auf-

treten der Perniciosa bei eineiigen Zwillingen berichten können. In derselben Richtung weisen auch die namentlich von Schaumann angestellten Forschungen über die Botriocephalusanämie [1]). Zahlreiche Mitteilungen über familiäres Vorkommen dieser Erkrankung, über Auftreten von kryptogener und Botriocephalus-Perniciosa in derselben Familie [2]), über Entstehung einer kryptogenen Perniciosa nach Heilung der Botriocephalusanämie durch Wurmabtreibung [3]) in Verbindung mit der Tatsache, daß nur ein verschwindend kleiner Teil der Wurmträger an Anämie erkrankt [4]), führten zur Anerkennung eines wichtigen erbkonstitutionellen Faktors beim Zustandekommen der Botriocephalus-Perniciosa und hiermit zwangsläufig auch zur Anerkennung dieses Faktors für die perniciöse Anämie überhaupt, denn die Wurmanämie wird ja heute allgemein als eine echte perniciöse Anämie, nur eben mit bekannten Realisationsfaktoren, angesehen.

Wenn also heute der Erblichkeit ein unbestrittener Platz in der Ätiologie der Perniciosa eingeräumt wird — in der neueren Literatur finde ich Mac Gowen als Einzigen, der sich ablehnend verhält —, so ist jedoch die Frage nach dem Wesen und dem Vererbungsmodus dieses oder dieser krankhaften Erbfaktoren noch keineswegs geklärt. Über die verschiedenen hierüber bestehenden Ansichten sei im Folgenden kurz berichtet.

In Anbetracht der oft diskutierten Bedeutung abnormer Verhältnisse im Magen-Darmtrakt und im Hinblick auf die Achylie als konstantes Perniciosasymptom lag es nahe, zuerst hier nach einer krankhaften Erbanlage zu suchen. Schon Martius, der um 1900 den Begriff der „Achylia gastrica simplex" prägte, faßte diejenige Form der Achylie, mit der ausnahmslos die Perniciosa verkoppelt ist, als eine solche erblich-konstitutionelle Organschwäche auf und sah in ihr die notwendige, wenn auch nicht einzige Grundlage für das Zustandekommen der Perniciösen Anämie. — Magensaftuntersuchungen in den Familien Perniciosakranker, die von Martius selbst, weiter von Meulengracht, Mustelin, Hoff, Weinberg, Zadek, Conner, Wilkinson-Brockbank u. A. angestellt wurden, ergaben übereinstimmend eine Häufung von

---

1) Ausführliches Literaturverzeichnis hierüber bei Schaumann-Saltzmann.
2) Von Schaumann in 9 Fällen beschrieben.
3) 12 von 72 Fällen Schaumanns.
4) Nach Nägeli 1/1000—1/10 000.

Achylien[5]). Auf weitere Beobachtungen, die für eine erblich konstitutionelle Organminderwertigkeit des Magens der Perniciosakranken sprechen, geht Paschkis ausführlich ein; er legt auch einleuchtend unter Verwendung der neueren Arbeiten über Castles Intrinsic Factor klar, daß man für die Botriocephalusanämie und die Schwangerschaftsperniciosa, bei denen ja nicht immer Achylie gefunden wird, keine Ausnahme zu machen braucht.

Außer der Achylie, bezw. einer Magenschwäche mit Tendenz zur Sekretionseinstellung als erblicher Faktor in der Ätiologie der Perniciosa wurde schon seit Martius häufig das Bestehen einer erblich-konstitutionellen Knochenmarksschwäche bezw. -abnormität in Betracht gezogen, wozu vor allem das oft beschriebene Vorkommen von Perniciosa und anderen Anämien in derselben Familie (Zusammenstellung bei Schulten sowie Paschkis) Veranlassung gab. Auch Nägeli hat in verschiedenen Arbeiten mit der Möglichkeit eines Knochenmarksfaktors gerechnet und stützt seine Annahme durch die Tatsache, daß auch in der Remission die Übersegmentation der Neutrophilen nicht verschwindet, wie es ähnlich auch von Schulten, Tempka und Jedlicka (cit. bei Paschkis) beschrieben wird.

Angesichts der verschiedenen Organsysteme, die bei der Perniciösen Anämie betroffen werden, wurde oft auch an das Zusammenwirken mehrerer krankhafter Erbfaktoren gedacht. Während Nägeli auf Schaumann verweist, der neben einer erblich bedingten großen Müdigkeit und Erschöpfbarkeit des Knochenmarks noch ein weiteres, in den endokrinen Organen, vor allem in den Nebennieren verankertes konstitutionelles Moment anerkennt, nehmen die meisten Autoren neben der konstitutionellen Knochenmarksschwäche noch das Bestehen der schon eingangs besprochenen erblich bedingten Magenstörung an. Sie teilen somit die schon 1916 von Martius vertretene Ansicht, daß „nur diejenigen aus dem verhältnismäßig großen Heer der konstitutionellen Achyliker

---

5) Man darf also wohl mit Paschkis die rein qualitative Frage nach Beziehungen zwischen konstitutioneller Achylie und Perniciosa in dem Sinne einer Häufung von Achylie im Familienkreise der Perniciosakranken als gelöst betrachten, wobei allerdings der Begriff des konstitutionellen Achylikers dahingehend einzuschränken ist, daß er nicht etwa als achylischer Säugling geboren wird, sondern lediglich eine konstitutionelle Magenschwäche mit zur Welt bringt, die ihn auf peristatische Faktoren hin leichter mit Funktionsstörungen in Richtung einer Achylie reagieren läßt.

anämisch werden, bei denen eine angeborene, konstitutionell bedingte abnorme Erschöpfbarkeit des Knochenmarks besteht“ [6]) [7]).

Über den Erbgang der Perniciosa gehen die Ansichten stark auseinander; endgültig sichere Angaben sind überhaupt noch nicht gemacht worden. Winternitz nimmt Recessivität an; auch für Nägeli ist ein dominanter Erbgang nicht wahrscheinlich, ein recessiver zwar gar nicht erwiesen, aber wenigstens nicht ausgeschlossen; Paschkis denkt an eine verschieden starke Durchschlagskraft des maßgebenden „pathologischen“ Gens, wobei in der Regel eine geringe Intensität vorhanden sei. Schaumann-Saltzmann halten sowohl dominanten wie auch recessiven Erbgang für möglich, ohne eine weitere Entscheidung zu fällen. Dominanz macht neben Meulengracht namentlich Mustelin wahrscheinlich, er hält aber endgültige Schlußfolgerungen auf Grund des bisher vorliegenden Materials für noch nicht gestattet; auch Weitz stellt fest, daß einige Stammbäume Dominanz zeigen und neigt zu der Annahme, daß die der Erkrankung zugrunde liegende Schwäche der Magensekretion sich dominant vererbt, glaubt aber ebenfalls, nichts Abschließendes sagen zu können.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zwar allgemein die Bedeutung erblicher Faktoren für die Ätiologie der Perniciosa anerkannt wird, daß aber über die Einzelheiten wenig gesicherte Angaben vorliegen. Dies hat, abgesehen von der Schwierigkeit der Erbforschung beim Menschen überhaupt, zwei Ursachen. Die eine liegt im Wesen der Perniciosa selbst begründet, denn die Seltenheit der Erkrankung, die Vielseitigkeit und Unbestimmtheit ihrer Einzelsymptome, die namentlich früher bestehenden Schwierigkeiten in der Diagnosestellung, die fast völlige Unbekanntheit dieses Krankheitsbildes (ohne deutschen Namen!) in Laienkreisen, besonders die Unkenntnis der bei der Entstehung dieser „ätiologischen Vielheit“

---

6) Med. Klin. 1916, 18, p. 481 ff.

7) Ob und in welcher Weise bei der funikulären Spinalerkrankung, die ja nicht immer bei Perniciosa vorhanden ist und in manchen Fällen auch unabhängig von dieser auftreten kann, ebenfalls erbpathologische Momente mitspielen, ist noch ungeklärt. Liepelt berichtet über familiäre Häufung der Biermerschen Anämie mit gleichzeitiger Spinalerkrankung und hält eine familiäre Disposition zu letzterer für wahrscheinlich. — Jagic und Reich, die verschiedentlich bei Perniciosa Zeichen anormaler Rückenmarksanlage fanden, nehmen in manchen Fällen eine erbliche Organminderwertigkeit des Rückenmarks an. — Schaumann-Saltzmann sprechen von einer besonderen Krankheitsbereitschaft des Rückenmarks, an die manchmal gedacht werden könne.

(Nägeli) mitspielenden exogenen Faktoren sowie das hohe Manifestationsalter der Perniciösen Anämie [8]) — alle diese Faktoren stellen sich einer Erforschung der Erbgrundlagen erschwerend entgegen. — Die zweite Ursache liegt in der geringen Anzahl der bis jetzt vorliegenden Familienuntersuchungen und in der Unzulänglichkeit der meisten bisherigen Veröffentlichungen über Erb- und Sippenforschung bei Perniciosa. Meist muß bei diesen als nachteilig festgestellt werden, daß von vornherein ausgesuchte, besonders interessante Familien beschrieben werden und zudem meist nur von den Erkrankten berichtet wird, wobei die (vielleicht nur phänotypisch) Gesunden nicht oder nur unvollständig [9]) berücksichtigt werden. Zwar bestehen auch einige wenige Ausnahmen (Neuburger, Zadek, Wilkinson-Brockbank), doch ist hier die Anzahl der Untersuchten stets verhältnismäßig gering. Eine systematische und vollständige Durcharbeitung von 2 größeren Sippen erfolgte 1936 durch Hangarter und Wolbergs. Da sie aber 2 Sippen wählten, die ihnen von vornherein „klinisch interessant" erschienen (familiäre Häufung!) fehlen bis heute noch größere Familienuntersuchungen an auslesefreiem Material, Untersuchungen, wie sie etwa von Brockmann für die Polycythaemia vera rubra angestellt worden sind. — Diese Lücke, wenn auch nur zu einem geringen Teil, auszufüllen, ist das Ziel vorliegender Arbeit. Sie stellt die gesonderte Bearbeitung eines größeren Teils der Perniciosasippen dar, die in der Med. Univ.-Poliklinik erfaßt wurden. Eine Gesamtauswertung dieser Sippen wurde von M. Werner vorgenommen und als vorläufiges Vortragsreferat veröffentlicht.

---

8) Dieses — in Verbindung mit der Unkenntnis der Perniciosa-Frühstadien — läßt eine Auswertung nach der korrelativ-statistischen Methode nicht aussichtsreich erscheinen; auch die von Aschner und Bauer angegebene Kompensationsmethode kann für die Perniciöse Anämie nicht ergänzend herangezogen werden, wie Meulengracht ausführlich dargelegt und Frank bestätigt hat.

9) Lediglich über die Magensaftverhältnisse bei Perniciosaangehörigen liegen, wie schon früher erwähnt, zahlreiche Untersuchungen auch an größerem Material vor.

II. BERICHT ÜBER 188 UNTERSUCHUNGEN SOWIE WEITERE ERHEBUNGEN IN 40 SIPPEN.

1. Erfassung der Sippen. Untersuchungsmethode. Überblick über die erfaßten Sippenangehörigen.

Als Probanden wurden Perniciosakranke gewählt, die in den letzten 10 Jahren in Frankfurter Krankenhäusern [10]) in Behandlung waren und bei denen die Diagnose durch wiederholte Untersuchungen und Beobachtungen gesichert war. Wenn irgend möglich, wurde außerdem in der Med. Univ.-Poliklinik eine Nachuntersuchung vorgenommen. — Ausgehend von den Angaben dieser Probanden oder, wenn sie verstorben waren, von denen der nächsten Angehörigen, wurden zunächst Sippentafeln der betr. Familien aufgestellt. Die Entscheidung darüber, welche Sippen für eine weitere Untersuchung in Betracht kommen sollten, wurde lediglich davon abhängig gemacht, ob in Frankfurt erreichbare Angehörige vorhanden waren [11]); auf eine Auswahl von Sippen, die von vornherein stark belastet schienen, wurde bewußt verzichtet.

Im weiteren Verlauf der Erhebungen wurden dann die nicht in Frankfurt oder dessen näherer Umgebung wohnenden Angehörigen der zu bearbeitenden Sippen um Ausfüllung eines Fragebogens gebeten, auf dem nach früheren Krankheiten, etwaigen Perniciosasymptomen etc. sowie — zwecks späterer Rückfrage — nach der Anschrift behandelnder Ärzte gefragt wurde. — Die erreichbaren Verwandten wurden zunächst durch persönliche Rücksprache in ihrer Wohnung zu einer Untersuchung in der Med. Univ.-Poliklinik zu bewegen versucht, was meistens sehr schwierig und oft auch ganz erfolglos war. In manchen Familien stellten sich durch Verquickung der Begriffe Erbforschung und drohende Sterilisation einer Untersuchung erhebliche Widerstände entgegen; hier wurde versucht, aufklärend zu wirken, meist mit recht gutem Erfolg.

---

10) Für die freundliche Überlassung von Krankengeschichten bin ich zu Dank verpflichtet den Herren Professoren Alwens (Städt. Abt. f. Innere Krankh.), Seyderhelm (Hosp. z. Hl. Geist), Volhard (Med. Univ. Klinik) und den Herren Chefärzten Dr. v. Lippmann (Diak. Krankenh.), Dr. Schöndube (Markus-Krankenh.), Dr. Scholz (Bürgerhospital).

11) Es wurden auch diejenigen Sippen zu erfassen versucht, von denen nur wenige Angehörige zu erreichen waren, um dieses für eine Familienforschung zwar ungünstige, für eine statistische Auswertung jedoch wertvolle Material nicht verloren gehen zu lassen.

Die Untersuchung selbst, die dann in der Med. Univ.-Poliklinik vorgenommen wurde, nahm normalerweise etwa 2—3 Stunden in Anspruch. Bei der Erhebung des klinischen Befundes wurde natürlich auf Hautfarbe, Zungenveränderungen, funikuläre Erscheinungen etc. besonders geachtet; stets wurde auch dem allgemeinen Habitus, etwaigen Konstitutionsanomalien besondere Beachtung geschenkt in der Annahme, daß sich — analog zu den von Gänsslen beschriebenen Anomalien in Häm. Ikterus-Familien — vielleicht auch in den Perniciosasippen besondere Anomalien etc. vorfinden könnten. — Die Laboratoriumsuntersuchung erstreckte sich auf Blut, Bilirubin im Serum (nach H. v. d. Bergh), Magensaft und Urin (Eiweiß, Zucker, Urobilinogen). Beim Blutausstrich wurde genau geachtet auf Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie, Erythrocytendurchmesser und Übersegmentation der Neutrophilen; außerdem wurde eine Bestimmung des Excentrizitätsgrades der Erythrocyten nach der „intuitiven Schätzungsmethode" von Günther ausgeführt. Der Magensaft wurde durch einmalige Ausheberung 20 Minuten nach Verabreichung eines Coffeinprobetrunks (0,2 g Coff. pur. in 300 g dünnem Tee) gewonnen. Die an sich wünschenswertere fraktionierte Ausheberung mit Histamin hätte von Seiten der Untersuchten zu große Widerstände hervorgerufen. Wenn sich so im Einzelfall auch keine absolut sicheren Werte ergaben, schienen die Untersuchungsergebnisse für eine statistische Auswertung jedoch durchaus brauchbar, zumal die herangezogenen Vergleichswerte von Kontrollpatienten aus der Poliklinik unter denselben Verhältnissen erhalten worden waren.

In der angegebenen Weise konnten insgesamt 188 Sippenangehörige von Perniciosakranken untersucht werden. Es handelt sich meist um nähere Verwandte in den verschiedensten Altersklassen, die sich auf beide Geschlechter gleichmäßig verteilen. Außerdem waren über den Gesundheitszustand weiterer 358 nicht erreichbarer Sippenangehöriger genauere Angaben zu erhalten.

Die erfaßten Angehörigen verteilen sich auf 40 Sippen. Über 15 Sippen, in denen entweder relativ viele Angehörige untersucht werden konnten (Nr. 1—10) oder die, auch bei geringer Anzahl der

12) Ein Versuch, in den Fällen, in denen Magenausheberungen verweigert wurden, einen ungefähren Maßstab über die Säureverhältnisse mit Hilfe der Sahli-Kühn'schen Reaktion zu erhalten (Desmoid-Tabletten), erwies sich für vorliegende Zwecke als ungeeignet und wurde nicht weiter durchgeführt.

Untersuchten, besonders hervorzuhebende Befunde aufweisen (Nr. 11—15), wird im Folgenden gesondert berichtet. In den weiteren 25 Sippen scheint eine Besprechung im Einzelnen nicht sinnvoll, da hier (jeweils im Verhältnis zur Gesamtzahl der Sippenangehörigen) zu wenig Untersuchungen vorliegen und sie deshalb doch nur für eine statistische Verwertung Bedeutung haben. Diese Sippen (Nr. 16—40) werden daher gemeinsam besprochen, so als ob ihre Mitglieder einer einzigen Sippe angehörten; in der ebenfalls gemeinsamen Sippentafel sind die Angehörigen aller Probanden so eingezeichnet, als ob sie insgesamt mit einem (gedachten) Probanden verwandt wären.

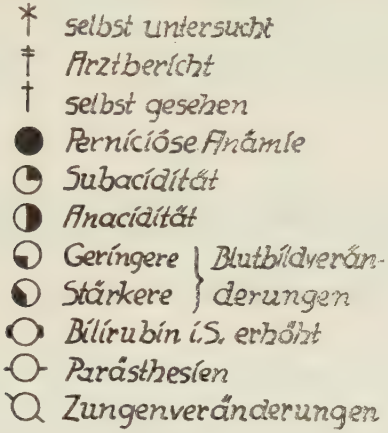
Über Anamnese und Befund jedes Untersuchten im Einzelnen zu berichten, scheint nicht geboten, zumal die für unsere Fragestellung wichtigsten Befunde aus den Sippentafeln ersichtlich sind. Es erfolgt daher lediglich eine Zusammenstellung der auffälligen klinischen Befunde in den einzelnen Sippen, die dann, zusammen mit dem Ergebnis der Laboruntersuchungen, kurz erläutert und ausgewertet werden, um eine etwaige Belastung[13]) in der betr. Sippe festzustellen. Der häufig verwendete Begriff „Status praeperniciosus" (St.pr.) und „Fraglicher St.pr." dient lediglich zur Bezeichnung einer gewissen Häufung von Perniciosasymptomen, ohne daß damit ausgedrückt werden soll, daß sich dieser St.pr. nun unbedingt noch zum Vollbild der Perniciosa entwickeln müsse. Ein St.pr. wird angenommen beim gleichzeitigen Vorhandensein von 1. Subacidität, 2. zwei abnormen[14]) Blutwerten (oder einem abn. Blutwert bei erhöhtem Bilirubin), 3. Parästhesien oder Zungenbrennen. Ein fraglicher St.pr. wird angenommen bei gleichzeitigem Vorhandensein von einem abnormen Laborwert (außer Lymphocyten) und Parästhesien (oder Zungenbrennen oder Anacidität).

---

13) Unter „Belastung" soll hier das überdurchschnittliche Vorkommen bestimmter Symptome oder abnormer Werte etc. verstanden sein.

14) Die Verwendung der Begriffe „abnorme" und „pathologische" Werte, die für eine statistische Auswertung des Gesamtmaterials unerläßlich sind, wird in Teil III_1 näher erläutert. Es sei jedoch schon jetzt darauf hingewiesen, daß bei der Festlegung dieser Werte eine gewisse Willkür sich nicht immer vermeiden ließ und daß einem einzigen „abnormen" Wert im Einzelfall keine allzugroße Bedeutung beizumessen ist.

Zeichenerklärung für die Sippentafeln.



Erläuternd sei hierzu bemerkt: als „geringe Blutbildveränderungen" gelten mindestens 2 abnorme oder 1 pathologischer Wert; als stärkere Veränderungen mindestens 5 abnorme oder 2 pathologische und 1 abnormer Wert. — Als abnorm gelten für die Bezeichnungen in den Sippentafeln bei den Leukocysten 5000 (Kinder 4000) und darunter; bei den Lymphocyten 41% (51%) und darüber; die Grenzen für die pathol. Werte liegen um 1000 bezw. 10% höher. — Im Übrigen gelten die in Tab. 1 angeführten Grenzwerte.

2. Untersuchungsergebnisse in den einzelnen Sippen.

Sippe 1.

Proband: Wilhelm St., gest. 1925 mit 51 J. nach etwa 3 J. lang bestehender Perniciosa mit Anacidität, Zungenbrennen, schweren funikulären Störungen.

25 Sippenangehörige. Davon wurden 15 selbst untersucht; über die restlichen 10 liegen verwertbare Angaben vor.

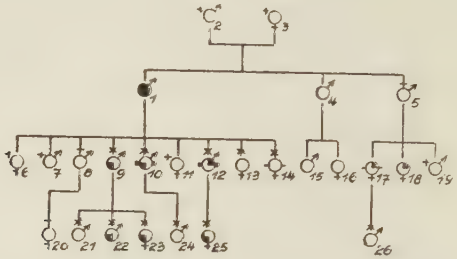
Es fanden sich [15]: 2 mal Parästhesien (Nr. 14, 17) [16], 2 mal abnorme Mattigkeit (Nr. 15, 17), 7 mal Magen-Darmstörungen (Gastritis Nr. 9, 18; hartnäckige Obstipation Nr. 12, 14, 17; Druckgefühl Nr. 10, 15), (2) [17] mal

15) Es werden hier nur Perniciosasymptome sowie diejenigen Krankheiten erwähnt, mit denen die Perniciosa genetisch in Verbindung gebracht wird. — Das Vorkommen abnormer Laborbefunde ist aus den Sippentafeln ersichtlich.

16) Die Nummern entsprechen denen der Sippentafeln.

17) Die nicht eingeklammerte Zahl bezieht sich auf untersuchte, die eingeklammerte auf nichtuntersuchte Angehörige.

endokrine Störungen (Thyreotoxikose Nr. 25; Menstruationsstörungen Nr. 13, 14; endokrine Fettsucht Nr. 18; Diabetes Nr. 2, 5); (1) mal Unterleibskrebs (Nr. 3).



Der Vater des Probanden ist an Diabetes, die Mutter an Unterleibskrebs gestorben. Über frühere Generationen waren keine Angaben zu erhalten, sodaß eine evtl. weitere Belastung in der Aszendenz nicht erfaßt werden kann.— Bemerkenswert scheint, daß sich Diabetes mellitus, für den ja in einem Teil der Fälle direkte Vererbung nachgewiesen ist, außer beim Vater auch bei einem Bruder des Probanden (Nr. 5) findet. Familiäres Auftreten des Diabetes wird zwar in 20—25% der Fälle beschrieben (vgl. v. Verschuer), verdient aber in einer Perniciosasippe doch besonderer Hervorhebung, namentlich da in der Literatur vereinzelt auf Zusammenhänge zwischen Pankreasaffektionen und Perniciosa hingewiesen wird (Simon).

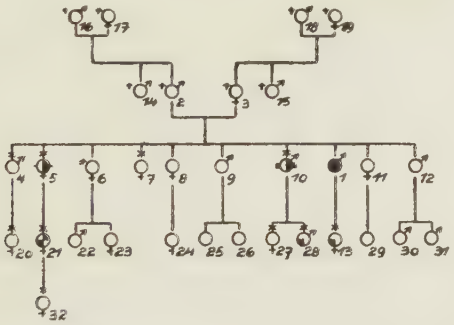
Ein fraglicher Status praeperniciosus (St.pr.) kann bei Nr. 17, einer 34jährigen Nichte angenommen werden (Parästhesien, Subacidität). — Bei Nr. 15, einem Neffen, bei dem der Schularzt seinerzeit „Blutarmut" festgestellt haben soll, zeigt weder der klinische noch der Laborbefund irgendwelche Besonderheiten. Höchstens könnte man die bei ihm schubweise auftretende Mattigkeit und seine Schwindelgefühle als schwache Zeichen einer beginnenden funikulären Spinalerkrankung auffassen (vgl. Bremer). — Hinzuweisen ist auch auf Nr. 14, eine Tochter des Probanden, die, ohne sonstige Perniciosazeichen aufzuweisen, ganz ausgesprochene Parästhesien hat; die seit ihrer Jugend bestehenden Miktionsbeschwerden (ohne erkennbare lokale Ursache) möchte ich ebenfalls zu den Anzeichen einer beginnenden funikulären Spinalerkrankung rechnen, wie auch Sisk (cit. bei Bremer) derartige früh auftretende Miktionsbeschwerden als Erstsymptome dieser Krankheit bespricht.

In den Laborbefunden der Sippe, die im Vergleich zu denen anderer Familien sogar auch in Bezug auf Leukocyten und Monocyten auffallend normal sind, finden sich in 4 Fällen übersegmentierte Neutrophile, bei den übrigen 172 Untersuchten insgesamt nur in 12 Ausstrichen.

Sippe 2.

Proband: August M., 42 J., Friseur. Seit über einem Jahr Perniciöse Anämie mit Anacidität, Parästhesien und objektiv nachweisbaren funikulären Störungen. — Auf Hepatrat ansprechend.

31 Sippenangehörige. Davon wurden 9 selbst untersucht; über 13 weitere Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.



Es fanden sich: 1 mal Parästhesien (Nr. 5), 1 (1) mal abnorme Mattigkeit (Nr. 13, 19), 2 mal Magenstörungen (Gastritis Nr. 21, 10), 0 (3) mal Cholelithiasis (Nr. 4, 6, 8), 1 (1) mal Basedow (Nr. 5, 11), 1 mal Struma (Nr. 21).

Bei der Großmutter mütterlicherseits, die schon mit 56 Jahren ohne bekannte Ursache starb und „immer müde und schlaff" gewesen sein soll, sodaß sie „nie viel arbeiten konnte", war eine Perniciosa nicht mit Sicherheit auszuschließen. Bei einer 54jährigen Schwester (Nr. 5), die an Basedow leidet, ist ein St.pr. anzunehmen (Parästhesien, Anacidität, Leukopenie, erhöhtes Bilirubin); bei einem 45jährigen Bruder findet sich ein fraglicher St.pr. (Anacidität, erhöhtes Bilirubin). Bei Beiden fällt der erhöhte Bilirubinwert auf.

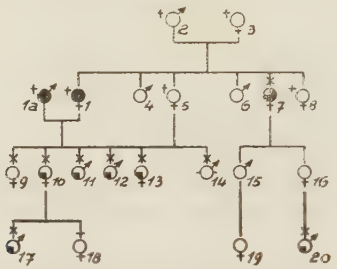
In der relativ kleinen Sippe tritt in 2 Fällen, und zwar bei 2 Schwestern des Probanden (Nr. 5, 11), Basedow auf; zudem konnte bei der Tochter einer dieser beiden (Nr. 21) eine leichte Struma festgestellt werden. Da verschiedentlich auf Zusammenhänge zwischen gestörter Schilddrüsentätigkeit (wie überhaupt des endokrinen Systems) und Perniciosa hingewiesen (namentlich S c h a u -

mann-Saltzmann), auch gemeinsames Auftreten beider Erkrankungen in derselben Familie beschrieben wurde (vgl. Vedder), möchte ich vorliegenden Fall gehäuften Vorkommens von Basedow in einer Perniciosasippe besonders hervorheben; weitere Schlüsse zu ziehen halte ich jedoch nicht für gestattet.

Sippe 3.

Proband: Pauline H. geb. O., 1930 mit 53 J. an Perniciosa gestorben (klin. und anat. Diagnose), die etwa 10 J. bestanden hatte.

19 Sippenangehörige. Davon wurden 9 selbst untersucht, über weitere 9 Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.



Es fanden sich: 2 mal Parästhesien (Nr. 13, 14), 1 mal abnorme Mattigkeit (Nr. 14), 5 mal Magen-Darmstörungen (Obstip. Nr. 9; Sodbrennen Nr. 10, 11; Druckgefühl Nr. 13, 14), 1 mal Cholecystitis (Nr. 7), 1 mal Basedow (Nr. 9), 1 mal Oligomenorrhoe (Nr. 9).

Nach bestimmter und völlig übereinstimmender Angabe sämtlicher befragter näherer Verwandten, die einen durchaus glaubwürdigen Eindruck machen, ist der Gatte der Probandin 1919 mit 50 J. an einer Perniciösen Anämie gestorben[18]). Es handelt sich hier also mit größter Wahrscheinlichkeit um einen Fall von conjugaler Perniciosa. Überraschenderweise konnte aber bei den Kindern kein wesentlicher Befund im Sinne einer Praeperniciosa erhoben werden[19]); es fand sich lediglich bei den beiden Töchtern (Nr. 9, 10) ein hoher Prozentsatz ausgeprägter Ovalärformen der Erythrocyten. Eine Magensaftuntersuchung wurde leider nur bei einem Kind der Probandin gestattet; es ergaben sich hier normale Werte. — Bei der 15jährigen Schwester der Probandin (Nr. 7) findet sich ein fraglicher St.pr. (Anacidität, Leukopenie).

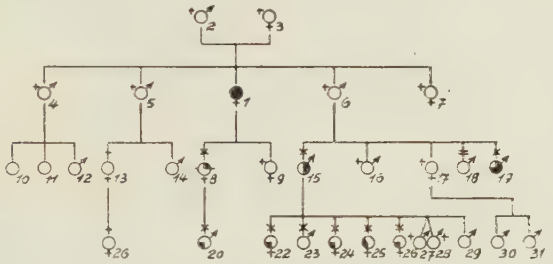
18) Weitere Bemühungen, objektive Unterlagen über Krankheit und Todesursache des Ehemanns der Probandin zu erhalten, waren erfolglos.

19) Auf die Bedeutung dieser Tatsache wird später im Zusammenhang (bei der Besprechung des Erbgangs der Perniciosa, Abschnitt IV) eingegangen werden.

Sippe 4.

Proband: Katharina St. geb. L., 68 J. Seit 7 J. Perniciosa mit Anacidität und Zungenbrennen. Auf Campolon ansprechend.

30 Sippenangehörige. Davon wurden 9 untersucht, über weitere 15 liegen verwertbare Angaben vor.



Es fanden sich: 1 mal Parästhesien (Nr. 5), 2 mal Magenstörungen (Gastritis Nr. 20, Sodbrennen Nr. 8), 1 mal Potatorium (Nr. 15).

Bei der 39jährigen Tochter Nr. 8 (Parästhesien, Subacidität, erhöhter Erythrocytendurchmesser) und dem Neffen Nr. 19 (Anacidität, Leukopenie), also in 2 Fällen besteht ein fraglicher St.pr. — Die untersuchten lebenden Kinder von Nr. 15 (Nr. 22—26), gegen den Sterilisationsantrag gestellt ist (Potator), sind sämtliche schlecht entwickelt; eines davon ist schwachsinnig; ihre Hb-Werte liegen alle an der unteren Grenze der Norm oder darunter; 2 weitere Kinder (Zwillinge) sind gleich nach der Geburt gestorben. Der Grund hierfür dürfte wohl in exogenen Momenten bezw. der Lues und dem Potatorium des Vaters zu suchen sein; für unsere Fragestellung sind diese Befunde also kaum von Interesse.

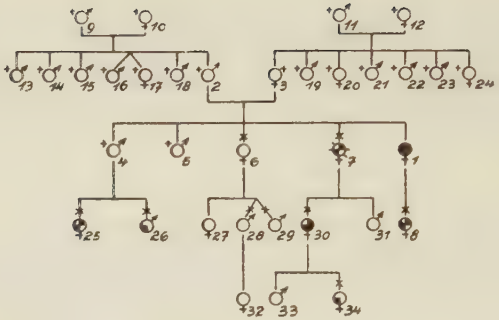
Sippe 5.

Proband: Kathinka St., geb. Sch. 59 J. Seit 8 J. Perniciosa mit Anacidität, Zungenbrennen. Auf Hepatrat ansprechend.

33 Sippenangehörige. Davon wurden 9 untersucht; über weitere 16 Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.

Es fanden sich: 1 mal Parästhesien (Nr. 7), 1 mal Zungenatrophie (Nr. 7), 1 mal abnorme Mattigkeit (Nr. 7), 4 mal Magen-Darmstörungen (Ulcus duodeni Nr. 7; Sodbrennen Nr. 28, 29; Typhus Nr. 8), 1 (1) mal Cholelithiasis (Nr. 4, 6), 2 mal Menstruationsstörungen (Nr. 7, 8).

Bei einer 61jährigen Schwester (Nr. 7), die schon in ihrer Schulzeit auffallend schläfrig und müde war und bei der mit 11 J. eine „Blutarmut" diagnostiziert wurde, findet sich ein St.pr. (Parästhesien, Zungenatrophie, Subacidität). Allerdings zeigt das Blutbild

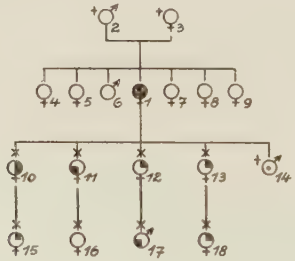


außer einer Leukopenie und einem geringfügig erhöhten Durchmesser (7,78) keine Besonderheiten. — Die Tochter dieser Untersuchten (Nr. 30; 37 J.), also eine Nichte des Probanden, weist eine Anacidität und abnorme Blutwerte auf, sodaß man hier einen fraglichen St.pr. annehmen darf.

Sippe 6.

Proband: Kathinka St., geb. Sch. 59 J. Seit 8 J. Perniciosa mit Anacidität, Glossitis, Parästhesien. — Auf Campolon ansprechend.

17 Sippenangehörige. Davon wurden 8 untersucht; über weitere 6 Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.



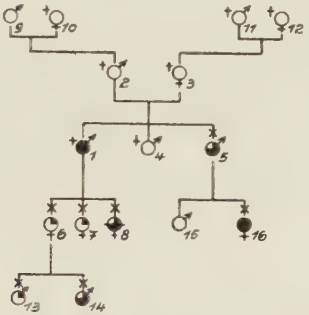
Es fanden sich: 2 mal Magenstörungen (hartnäckige Obstipation Nr. 10, Gastritis Nr. 11), 1 mal Menstruationsstörungen (Nr. 10).

Ein beginnender oder ausgesprochener St.pr. läßt sich bei keinem der Sippenangehörigen feststellen. Auffallend ist jedoch, daß sämtliche der 5 vorgenommenen Magenuntersuchungen unternormale Säurewerte (darunter eine Anacidität) ergaben. Des weiteren leidet noch eine Schwester des Probanden — laut Fragebogen — an Salzsäuremangel.

Sippe 7.

Proband: Friedrich J. Gest. 1934 mit 66 J. an unbekannter Ursache nach 2 J. lang bestehender Perniciosa mit Anacidität, Zungenatrophie, funikulären Störungen.

15 Sippenangehörige. Davon 7 untersucht; über 5 weitere Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.



Es fanden sich: 2 mal Parästhesien (Nr. 8, 16), 2 mal Magenstörungen (Ulcus ventriculi Nr. 6, Gastritis Nr. 8).

Bei Nr. 8, einer 39jährigen Tochter, ist ein St.pr. (Subacidität, Parästhesien, Leukopenie, erniedr. Hb), bei einem 71jährigen Bruder (Nr. 5; Anacidität, erhöhter Durchmesser, Leukopenie) und dessen 39jähriger Tochter (Nr. 16; Parästhesien, Leukopenie), ist ein fraglicher St.pr. anzunehmen. Bei Letzterer ist auffallend ein vom Hausarzt mitgeteilter früherer Blutbefund (nach grippalem Infekt), der mit einem Hb von 86% bei 2,92 Mill. Erythrocyten einen Färbeindex von 1,48 aufweist. Lindberg fand bei seinen Untersuchungen über Anämien nach Influenza in einigen Fällen zwar starke pathologische Veränderungen an den Erythrocyten (Anisocytose, Poikilocytose), jedoch nie einen erhöhten FI.; auch sonst finden sich keine entsprechenden Beobachtungen in der Literatur, sodaß es also nicht anzunehmen ist, daß der erhöhte FI bei Nr. 16 durch die vorangegangene Influenza bedingt war. Da der jetzige Blutbefund außer einer Leukopenie von 4200 und einer relativen Lymphocytose von 50% normal ist (zu einer Magenuntersuchung war Pat. nicht zu bewegen) darf hier vielleicht ein St.pr. in Remission angenommen werden, wofür auch die seit einem Jahr bestehenden Parästhesien sprechen. —

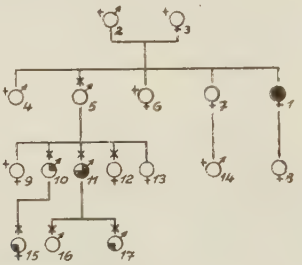
Bemerkenswert ist ferner, daß sämtliche 6 in dieser Sippe vorgenommenen Magensaftuntersuchungen unternormale, darunter 2 anacide Werte ergaben.

Im ganzen betrachtet, zeigt sich in der kleinen Sippe eine ziemlich starke Belastung. Von welcher Seite diese kommt, ist nicht festzustellen: die Eltern des Probanden sind beide in hohem Alter gestorben und sollen vorher gesund gewesen sein; von den Großeltern ist wenig bekannt, allerdings soll die Großmutter väterl. sehr früh gestorben sein.

Sippe 8.

Proband: Elisabeth V., geb. O. — Gest. 1937 mit 54 J. an Cystopyelitis bei Perniciosa mit schwerer funikulärer Myelose, die 1 Jahr vorher diagnostiziert worden war.

16 Sippenangehörige. Davon wurden 7 untersucht; über 4 weitere Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.

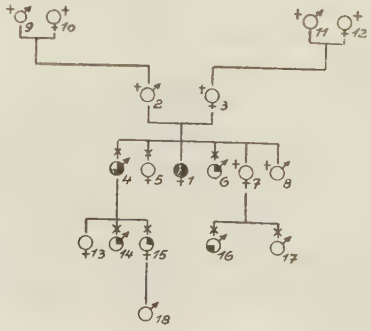


Es fanden sich: 1 (1) mal Magenstörungen (Hartn. Obstipation Nr. 10, Gastritis Nr. 14).

Außer einem fraglichen St.pr. bei einer 33jährigen Nichte (Nr. 11; Anacidität, Leukopenie) ist nichts hervorzuheben.

Sippe 9.

Proband: Lina H., geb. R. 53 J. Seit 7 J. Perniciosa mit Anacidität, Glossitis. Auf Campolon ansprechend.



17 Angehörige. Davon wurden 7 untersucht; über weitere 6 Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.

Es fanden sich: 2 mal Parästhesien (Nr. 5, 16), (1) mal abnorme Mattigkeit (Nr. 13), 2 (1) mal Magenstörungen (häufiges Erbrechen, Sodbrennen Nr. 4, 13, 16), (1) mal Basedow (Nr. 13), 1 mal Thyreotoxikose (Nr. 15).

In der Aszendenz interessiert, daß der Vater immer sehr müde gewesen sein soll, wobei allerdings bei den vagen Angaben unentschieden bleiben muß, ob es sich hierbei um ein anämisches Symptom oder — was näher liegt — um Erscheinungen der Lungentuberkulose gehandelt hat, an der er mit 57 J. gestorben ist.

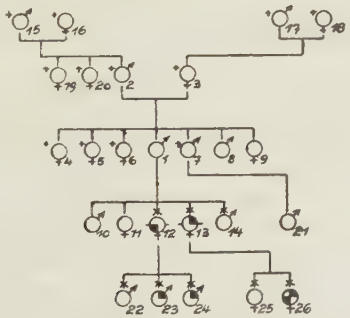
Unter den Untersuchten fand sich bei einem 63jähr. Bruder (Nr. 4; Anacidität, Leukopenie, erniedr. Hb) und einem 20jähr. Neffen (Nr. 16; Parästhesien, erniedr. Hb) ein fraglicher St.pr. — 4 von 5 untersuchten Magensäften weisen abnorme Säureverhältnisse auf, darunter einmal eine Anacidität.

Die Befunde bei Nr. 4 (doppelseitige Leistenhernie), Nr. 6 (Leistenhernie links), Nr. 14 (mit 31 J. Nabel- und Leistenbruchoperation) und Nr. 5 (starke Varizen) im Zusammenhang mit den Angaben über Nr. 3 (starke Varizen, Bruchoperation) lassen an eine heredofamiliäre Belastung im Sinne einer allgemeinen Bindegewebsschwäche denken. Auffallend ist, daß die Probandin selbst davon frei zu sein scheint.

Sippe 10.

Proband: Heinrich F. 63 J. Kraftfahrer. — Seit 4 J. Perniciosa mit Anacidität, Zungenatrophie, Parästhesien und schweren funikulären Störungen. Auf Campolon ansprechend.

25 Sippenangehörige. Davon wurden 7 untersucht; über 14 weitere Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.



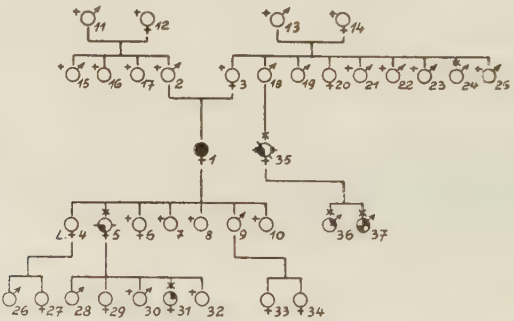
Es fanden sich: 2 mal Parästhesien Nr. 12, 13), 1 mal hartnäckige Obstipation (Nr. 26), 2 mal Koilonychie (Nr. 12, 14), 1 mal endokrine Fettsucht (Nr. 13).

Bei 2 Töchtern des Probanden (Nr. 12, 36 J.; Parästhesien, erhöhter Durchmesser, und Nr. 13, 31 J.; Parästhesien, Subacidität, Leukopenie, hochgrad. Lymphocytose) konnte ein fraglicher St.pr. festgestellt werden. Auch die Laborbefunde des 10jährigen Enkels (Nr. 26) sind auffällig (Subacidität, erhöhter Durchmesser, erhöhtes Bilirubin, erniedr. Hb). — Bei Nr. 12 ist der außerordentlich hohe Prozentsatz von ausgesprochen ovalären Erythrocyten hervorzuheben. — Eine bei Nr. 14 besonders deutliche Koilonychie ließ an eine achylische Chloranämie denken, doch fanden sich sonst keinerlei Befunde, die diesen Verdacht bestätigt hätten. — Alle 4 Magensaftuntersuchungen, davon 3 bei 10-, 11- und 15jähr. Enkeln, ergaben subacide Säurewerte.

Sippe 11.

Proband: Susanne F., geb. S. — 73 J., Hebamme. Seit etwa 1 J. Perniciöse Anämie mit Anacidität, Zungenatrophie, Parästhesien und schweren funikulären Störungen. Auf Campolon ansprechend.

36 Sippenangehörige. Davon wurden 6 untersucht; über weitere 23 liegen verwertbare Angaben vor.



Es fanden sich: (1) mal myeloische Leukämie (Nr. 4), 2 mal Parästhesien (Nr. 5, 35), 1 mal Zungenbrennen (Nr. 35), 2 mal abnorme Mattigkeit (Nr. 35, 36), 1 mal Cholelithiasis (Nr. 5), 2 mal Magenstörungen (Gastritis Nr. 37, Druckgefühl Nr. 5).

Eine 51jähr. Tochter der Probandin (Nr. 4), die nicht untersucht werden konnte, leidet an myeloischer Leukämie. Unter den untersuchten Angehörigen ist bei einer 49jähr. Tochter (Nr. 5; Parästhesien, erhöhter Durchmesser) sowie bei einer 40jähr. Base (Nr. 35; Parästhesien, Zungenbrennen, erhöhter FI, erhöhtes Bilirubin, Leukopenie) ein fraglicher St.pr. festzustellen. Besonders Nr. 35 zeigt eine auffallende Häufung von Perniciosasymptomen;

zu einer Magenuntersuchung, die bei ihren beiden Söhnen eine Subacidität ergeben hatte, war sie leider nicht zu bewegen.

Woher die — angesichts der geringen Zahl der Untersuchten doch ziemlich starke — Belastung kommt, ist nicht zu entscheiden. Die mit 57 J. verstorbene Mutter der Probandin soll immer sehr bleich gewesen sein, die Großmutter väterlicherseits (Nr. 12) mußte lange zu Bett liegen, da sie nicht mehr laufen konnte; beide Angaben sprechen zum Mindesten nicht gegen eine Perniciosa, doch berechtigen sie selbstverständlich zu keinerlei weiteren Schlüssen.

Sippe 12.

Proband: Maria Z., geb. E. — Gest. 1929 mit 41 J. an Pleuritis fibrinosa, Lungenembolie bei seit Jahren bestehender Perniciöser Anämie. (Klin. und anat. Diagnose).

10 Sippenangehörige. Davon wurden 3 untersucht; über 4 weitere liegen verwertbare Angaben vor.

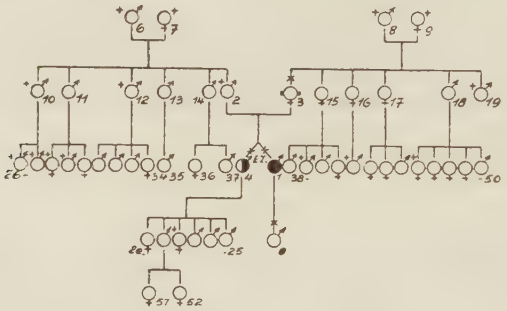
Es fanden sich: (1) mal Leukämie (Nr. 3), 2 mal Parästhesien (Nr. 7, 9), 1 mal Glossitis (Nr. 7), 2 mal Magenstörungen (Druckgefühl, Sodbrennen Nr. 7, 8).

Die Mutter der Probandin ist nach glaubwürdigen Angaben schon sehr früh an Leukämie gestorben; ob es sich hierbei um eine myeloische oder um eine lymphatische Leukämie gehandelt hat, konnte nicht in Erfahrung gebracht werden, da der behandelnde Arzt nicht mehr lebt. — Eine weitere Belastung in der Aszendenz läßt sich nicht feststellen; die Eltern der Mutter sind beide sehr alt geworden. Über die Ursachen einer Beinamputation, der sich der Großvater mit 70 J. unterziehen mußte, ist nichts bekannt. — Bei einer 26jähr. Tochter (Nr. 9; Parästhesien, erhöhter Durchmesser) ist ein fraglicher St.pr. anzunehmen.

Sippe 13.

Proband: Georg H., 57 J., Desinfektor. Seit 5 J. Perniciöse Anämie mit Anacidität und funikulären Störungen. Auf Hepatrat ansprechend.

51 **Angehörige.** Davon 3 untersucht; über weitere 26 liegen verwertbare Angaben vor.



Es fanden sich: 1 mal Struma (Nr. 3), 1 mal abnorme Mattigkeit (Nr. 3), (2) mal Magen-Ca (Nr. 19, 8), (1) mal Cholecystopathie (Nr. 17), (1) mal Mamma-Ca (Nr. 27), (1) mal Hasenscharte (Nr. 19).

Obwohl in der großen Sippe, in welcher eine sehr starke Abneigung gegen unsere Erhebungen bestand, trotz aller Bemühungen nur 3 Angehörige untersucht werden konnten, sei sie im Folgenden gesondert aufgeführt, da der Proband ein EZ ist und von seinem Zwillingspartner ein genauer Befund erhoben werden konnte.

Im Gegensatz zu den bisherigen 2 Beobachtungen über Perniciöse Anämie bei EZ (Frank und Bremer) konnte in vorliegendem Falle konkordantes Auftreten der Krankheit bei den Partnern nicht festgestellt werden. Während der Proband seit etwa 5 Jahren an Perniciöser Anämie leidet, hat Nr. 4 — mit Sicherheit der EZ-Partner des Probanden (polysymptomatische Ähnlichkeitsdiagnose) — weder subjektive Beschwerden, die auf eine Perniciosa hindeuten könnten, noch ergibt die klinische Untersuchung Besonderes in dieser Hinsicht. Die Laboruntersuchung zeigt ein normales Blutbild, normalen Bilirubinwert, jedoch besteht eine Anacidität mit einem HCl-Defizit von 3. Da letztere ja vielfach als erstes Symptom einer sich entwickelnden Perniciosa gewertet wird, liegt die Vermutung nahe, daß es auch hier noch zum Vollbild der Krankheit kommen könne. Sollte sich diese bestätigen, so würde dadurch die Annahme der Erbbedingtheit der Perniciosa eine weitere Stütze finden, andernfalls wäre man nicht zu gegenteiligen Schlüssen berech-

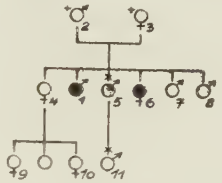
tigt, solange über das Mitwirken auslösender exogener Faktoren nicht mehr bekannt ist.

Es ist anzunehmen, daß eine gewisse Belastung von der mütterlichen Seite her vorliegt, da Vater und Bruder der Mutter an Magen-Ca gestorben sind. Bei der Mutter selbst allerdings sind die erhobenen Befunde mit Ausnahme des geringfügig erhöhten Bilirubinwertes normal; eine Magenausheberung wurde allerdings nicht gestattet.

Sippe 14.

Proband: Ferdinand B., 35 J., Buchhalter. Seit einem Jahr Perniciosa mit Zungenbrennen und funikulären Störungen. Auf Campolon ansprechend.

11 Sippenangehörige. Davon wurden 2 untersucht; über weitere 9 Angehörige liegen verwertbare Angaben vor.

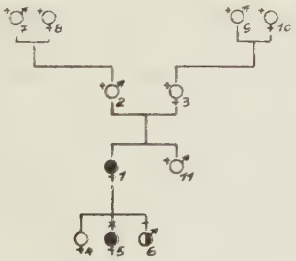


Es fanden sich: (1) mal Perniciosa, 1 (1) mal Magenstörungen (Sodbrennen Nr. 5, Gastritis Nr. 3).

Nach einwandfreien Angaben und Berichten leidet die auswärts wohnende Schwester des Probanden (Nr. 6) ebenfalls an Perniciosa und wird erfolgreich mit Leberpräparaten behandelt. Überdies soll Nr. 9, eine Nichte, „sehr blutarm" sein; die übereinstimmenden Angaben der Angehörigen konnten jedoch nicht durch einen ärztlichen Bericht verifiziert werden, da eine Anfrage an den behandelnden Arzt unbeantwortet blieb.

Sippe 15.

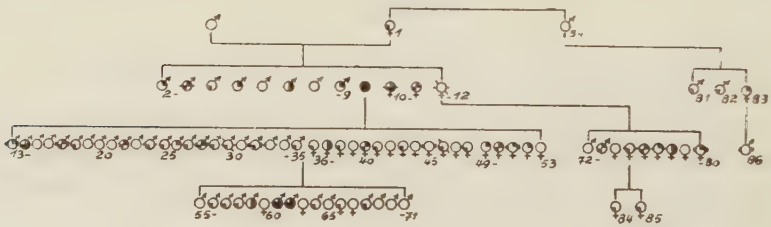
Proband: Anna K., geb. V., gest. 1918 mit 55 J., an schwerer Grippe bei bestehender Perniciosa mit funikulären Störungen.



Die 40jähr. Tochter der Probandin, die als Einzige aus dieser Sippe untersucht werden konnte, leidet ebenfalls an Perniciosa (mit Anacidität, Zungenbrennen, Parästhesien; auf Campolon ansprechend); die erstmals vor 4 Jahren gestellte Diagnose wurde bei der Nachuntersuchung in der Med. Poliklinik bestätigt. Die der genau geführten Familienchronik entnommenen Angaben über den Vater der Probandin, der immer gelb ausgesehen haben soll, lassen an die Möglichkeit denken, daß sich die heredofamiliäre Belastung sogar in 3 Generationen äußert.

Diese starke Belastung der Sippe zeigt sich weiterhin in dem vom behandelnden Arzt mitgeteilten Befund von Nr. 6, dem 39jähr. Sohn der Probandin; er steht in Behandlung wegen schwerer Dyskinesie der Gallenwege bei anaciden Magensaftwerten und leidet überdies an einer Hyperthyreose, die übrigens verschiedentlich als der Perniciosa vorausgehend beschrieben wird (V e d d e r).

S i p p e n 16—40, zusammengefaßt.



Von weiteren 25 Probanden wurden insgesamt 86 Angehörige untersucht; außerdem liegen über 90 weitere Angehörige verwertbare Angaben vor. Bei der geringen Anzahl der jeweils in einer Sippe Untersuchten erscheint eine Anführung der Sippen im Einzelnen nicht geboten. Es sei hier nur kurz folgendes erwähnt:

Ein St.pr. fand sich bei einem Bruder (Nr. 3, 54 J.) und einer Schwester (Nr. 10, 47 J.). In 7 Fällen liegen Untersuchungsergebnisse vor, die einen Verdacht auf fraglichen St.pr. nahelegen, und zwar bei 2 Söhnen (Nr. 14, 34 J. und Nr. 24, 22 J.), 2 Töchtern (Nr. 46, 17 J. und Nr. 37, 34 J.), 3 Nichten (Nr. 74, 45 J., Nr. 75, 49 J. und Nr. 77, 46 J.). Auffällige Befunde ergaben sich weiterhin bei 2 Söhnen (Nr. 28, 35 J. und Nr. 30, 33 J.). Einzelheiten sind aus der Sippentafel ersichtlich.

Eine weitere Auswertung der Untersuchungsergebnisse ist hier nur statistisch möglich und erfolgt — gemeinsam mit der der Befunde in den Sippen 1-15 — im folgenden Teil.

III. STATISTISCHE AUSWERTUNG UND GESAMTBESPRECHUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.

A. LABORATORIUMSBEFUNDE.

1. Überblick über die Bearbeitung. Festlegung der „abnormen" und „pathologischen" Werte.

Bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse erwies sich — neben der Berücksichtigung der Gesamtzahl der Untersuchten — die Aufteilung des Materials nach folgenden zwei Gesichtspunkten als zweckmäßig und aufschlußreich:

1. Aufteilung in Verwandtschaftsgruppen. Unter der einleuchtenden Voraussetzung, daß eine etwa vorhandene erbliche Belastung unter den näheren Verwandten des Probanden in stärkerem Maße zu finden sein müsse als unter den entfernteren, läßt eine Aufteilung der Untersuchten nach Verwandtschaftsgraden (Vg)[20] eine solche Belastung besser erkennen als die alleinige Auswertung der Befunde in ihrer Gesamtheit.

2. Aufteilung in Altersklassen. Diese ist überall da geboten, wo physiologischerweise die Normalwerte in verschiedenen Lebensaltern verschieden sind (Leukocyten etc.)[21]. Sie ist ferner zweckmäßig, da mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß — entsprechend dem hohen Manifestationsalter der Perniciosa — auch einzelne ihrer Einzelsymptome erst in höherem Alter auftreten.

In ihrer Gesamtheit sowie nach obigen Gesichtspunkten aufgeteilt, wurden nun die Untersuchungsergebnisse ausgewertet durch Berechnung der Mittelwerte, Berechnung der prozentualen Verhältnisse der „abnormen" und „pathologischen" Werte zur Gesamtzahl und durch Vergleich der erhaltenen Werte mit den üblichen Nor-

20) Verwandtschaftsgrad (Vg) ½: Eltern, Geschwister, Kinder; Vg ¼: Großeltern, Onkel und Tante, Neffe und Nichte, Enkel; Vg ⅛ Großonkel und Großtante, Vetter und Base, Kinder von Neffen und Nichten; Vg $^1/_{16}$: Kinder von Vettern und Basen.

21) Aus entsprechenden Gründen manchmal auch Unterteilung nach Geschlecht.

malzahlen bezw. mit denen bei Kontrollpatienten; verschiedentlich schien auch die Aufstellung von Gauß'schen Verteilungskurven geboten. — Auch bei denjenigen Untersuchungen, die von vornherein keine aufschlußreichen Ergebnisse erwarten ließen, wurden doch die Befunde in obengenannter Weise systematisch durchgearbeitet und die Ergebnisse stets tabellarisch, gegebenenfalls auch diagrammatisch zusammengestellt. In den folgenden Abschnitten werden jedoch im Wesentlichen nur die besonderen Ergebnisse näher besprochen und nur besonders aufschlußreiche Tabellen bezw. Kurven beigegeben.

Als „abnorm" werden diejenigen Werte bezeichnet, welche die Grenzen des Normalen im Sinne einer perniciosaähnlichen Veränderung[22]) über- oder unterschreiten. Zwecks besserer Differenzierung werden von diesen noch besonders stark von der Norm abweichende Werte als „pathologisch" abgegrenzt. Natürlich sind im Einzelfall keine Schlüsse aus dem Vorhandensein etwa eines einzigen „abnormen" Wertes zu ziehen; für die Gesamtbewertung aber ist zu erwarten, daß sich die durch Meßfehler oder noch physiologischerweise bedingten Schwankungen ober- und unterhalb der Norm so weit gegenseitig aufheben, daß sich noch ein annähernd zuverlässiges Gesamtbild ergibt. Mag also der Begriff „abnorm" und „pathologisch", im Einzelfall angewandt, willkürlich und oft irreführend sein, so erscheint er doch für eine statistische Gesamtauswertung durchaus verwendbar.

Tabelle 1 vermittelt einen Überblick über die angenommenen Grenzen der „abnormen" und „pathologischen" Werte. Hierzu ist erläuternd und begründend noch folgendes zu bemerken:

Hämoglobin: Die angenommenen Grenzwerte des Normalen sind die allgemein üblichen. In der Auswertung herangezogene Vergleichswerte von 400 blutgesunden Kontrollpatienten aus der Poliklinik liegen durchweg in diesem Normbereich; der Mittelwert beträgt 95% bei den Männern und 87% bei den Frauen, nach Umrechnung der weiblichen auf männliche Werte durch Multiplikation mit dem Sexualquotienten 10/9 = 1,11 ergibt sich als Gesamtmittelwert bei den Kontrollpatienten 96%.

Erythrocytenzahl: Unter Zusammenfassung neuerer Untersuchungsergebnisse namentlich nordamerikanischer Autoren kommen, unabhängig voneinander, Günther sowie Brockmann übereinstimmend zu den Mittelwerten 5,4 Mill. für Männer und 4,8 Mill. für Frauen. Kontrolluntersuchungen an 400 blutgesunden Patienten lassen es jedoch gerechtfertigt

22) Werte, die in entgegengesetztem Sinne außerhalb der Normalgrenze liegen, finden natürlich ebenfalls Berücksichtigung, wenn sie auch nicht ausführlich als „abnorm" abgegrenzt werden.

Tabelle 1. Festlegung der „abnormen" und „pathologischen" Werte.
Vgl. Erläuterung im Text.
(Ki = Kinder unter 10 Jahren.)

	„abnorm"	„pathologisch"
Hämoglobin	M. 90 u. darunter F. 80 u. darunter K. 80 u. darunter	M. 80 u. darunter F. 70 u. darunter K. 70 u. darunter
Erythrocyten	M. 4,5 Mill. F. 4,0 Mill. K. 4,0 Mill. u. darunter	M. 4,0 Mill. F. 3,5 Mill. K. 3,5 Mill. u. darunter
	—	—
	Ovalärformen 26% u. darüber	Ovalärformen 36% u. darüber
Durchmesser	7,71 u. darüber	8,0 u. darüber
Färbe-Index	1,01 u. darüber	1,2 u. darüber
Leukocyten	6000 u. darunter (Ki 7000 u. darunter)	4000 u. darunter (Ki 5000 u. darunter)
Neutrophile	65% u. darunter (Ki 55% u. darunter)	45% u. darunter (Ki 35% u. darunter)
Eosinophile	1,5% u. darunter	0%
Basophile	—	—
Lymphocyten	26% u. darüber (Ki 36% u. darüber)	46% u. darüber (Ki 56% u. darüber)
Monocyten	5% u. darunter	0%
Bilirub. i. S.	0,6 und darüber	1,0 und darüber
Magensäure	Subacidität (Freie 1-10 Ges. 11-20)	Anacidität (Freie 0 Ges. 1-10)

erscheinen, an der von Nägeli und Schilling angegebenen und bisher allgemein üblichen Norm von 5,0 bezw. 4,5 Mill. festzuhalten, sodaß sich unter Annahme einer physiologischen Schwankung von 0,5 Millionen (Schlecht) eine untere Normalgrenze von 4,5 bezw. 4,0 ergibt.

Färbeindex: Es ist schon verschiedentlich darauf hingewiesen worden, daß gerade bei der Bestimmung des FI als der Resultante aus zwei verschiedenen, an sich schon nicht absolut exakten Messungen geringfügige Abweichungen über 1 nichts besagen wollen[23]); weiterhin, daß auch bei normalen Blutverhältnissen geringe Erhöhungen des FI vorkommen. Unseren

23) Türk hält sogar Abweichungen des FI bis 0,2 noch nicht für durchaus abnorm; Nägeli hält erst einen FI von wenigstens 1,3 als für Perniciosa beweisend. Vgl. auch Dunger, Froelich, Sahli, Seyderhelm.

„abnormen" Werten wird also keine allzugroße Beachtung zu schenken sein.

Erythrocytendurchmesser. Bock findet bei der Messung mit seinem Erythrocytometer zur sofortigen Bestimmung des mittleren Erythrocytendurchmessers, das auch bei vorliegenden Untersuchungen verwandt wurde, die Normalwerte zwischen 7,3 μ und 7,7 μ (1933); später (1934) gibt er den Bereich des Normalen mit 7,15 μ—7,65 μ bei einem Durchschnittswert von 7,5μ an. Verschiedene Nachuntersucher kamen im Wesentlichen zu denselben Ergebnissen[24]). Bei 100 Kontrollpatienten aus der Poliklinik liegen bei einem Mittelwert von 7,46 μ die Einzelwerte zwischen 7,2 μ und 7,91 μ; nur 5 Durchmesser liegen oberhalb der von Bock zuerst angegebenen Norm. (Also über 7,7 μ). Wenn im Folgenden Werte über 7,7 μ als abnorm bezeichnet werden, müssen demnach — in Angleichung an die Verhältnisse bei den Kontrollpatienten — 5% von der Gesamtzahl der abnormen Werte abgezogen werden, um ein ungefähres Bild einer etwaigen Belastung zu erhalten.

Excentrizitätsgrad der Erythrocyten. Günther wies bei Perniciosa eine abnorme prozentuale Häufigkeit der elliptoformen Erythrocyten nach und sah in dieser Hyperexcentrizität der Roten Blutkörperchen eine primäre konstitutionelle Anomalie. Es war darum naheliegend, bei den untersuchten Perniciosaangehörigen auf ein etwaiges gehäuftes Vorkommen von Ovalocyten und Elliptocyten zu achten. Je nach dem Excentrizitätsgrad teilt Günther in 4 Gruppen ein: Gruppe I zeigt Kreisform, Gruppe IV plattelliptische Form, während die Gruppen II und III die Übergänge darstellen. Als Norm gibt er an: Gruppe I: 74,4%; II: 14,9%; III: 8,2%; IV: 2,5%; demnach I+II: 89,3%; III+IV: 10,7%. Hier sind Verschiedenheiten innerhalb der Gruppen I und II oder III und IV nicht wesentlich; die Erhöhung der Erythrocytenzahl in III+IV gegenüber I+II jedoch scheint Günther von klinischer Bedeutung. — Angesichts der großen Subjektivität der angewandten Untersuchungsmethode[25]) schien es unerläßlich, nicht die von Günther angegebene Norm zu übernehmen, sondern diese anhand von selbstdurchgemusterten Kontrollpräparaten festzulegen. Bei Durchsicht von 50 Ausstrichen blutgesunder Kontrollpatienten fand ich als Durchschnittswerte:

Gruppe	I	II	III	IV	I+II	III+IV
%	42	40	16,5	1,5	82	18

Die Aufstellung einer Gauß'schen Verteilungskurve für die Kontrollwerte ließ es zweckmäßig erscheinen, als abnorm diejenigen Ausstriche zu bezeichnen, bei denen mehr als 25%, als pathologisch solche, bei denen mehr als 35% der Erythrocyten zu den Klassen III+IV gehören. „Abnorme" Werte finden sich dann bei den Kontrollpatienten in 24%, pathologische in 0% der Fälle, was später zu berücksichtigen sein wird.

Beim **Weißen Blutbild** werden als Normalwerte zunächst die von Nägeli angegebenen verwandt; die von Gänsslen beschriebenen Abweichung des weißen Blutbilds in Frankfurt von der Norm macht jedoch

24) Näheres s. Heumüller.
25) „Intuitive Schätzungsmethode" nach Günther.

in Bezug auf Leukocytenzahl, Neutrophile und Lymphocyten Einschränkungen nötig:

Leukocytenzahl. Nach Gänsslen haben die üblichen Normalwerte von 6—8000 für Frankfurt nur bedingte Gültigkeit. In 40—50% der Fälle seiner ausgedehnten Untersuchungen in Frankfurt wurde die untere Leukocytengrenze unterschritten; der Durchschnittswert von 1084 Blutbildern aus der Poliklinik, die keine Veränderungen erwarten ließen, betrug 6300 bei einer Schwankungsbreite von 2700—10 000[26]). Da die untersuchten Perniciosasippenangehörigen durchweg aus Frankfurt und Umgebung stammen, ist in der statistischen Auswertung den Ergebnissen Gänsslens Rechnung zu tragen. Zunächst wird noch die übliche Norm angenommen (s. Tab.); um dann aber bei der Auswertung eine evtl. Belastung feststellen zu können, müssen, entsprechend Gänsslens Ergebnissen, von den abnormen Werten 45%, von den pathologischen 10% abgezogen werden, da soviele auch normalerweise in unserer Gegend unter 6- bezw. 4000 liegen.

Lymphocyten: Die allgemein angenommene Norm beträgt 20—25%, doch konnte Gänsslen neben der örtlichen Leukopenie in Frankfurt auch eine häufige, nicht pathognomische Lymphocytose feststellen. Er fand bei den 1084 Kontrollpatienten aus der Poliklinik einen Durchschnitt von 30%, bei anderen Vergleichsgruppen Mittelwerte bis zu 35%. Die Normalgrenze wurde nach oben hin in gut ¾ der Fälle überschritten. — Bei der Auswertung vorliegender Befunde wird im Prinzip so wie bei der Leukocytenzahl verfahren, indem alle Werte über 25% (Kinder 35%) zunächst als abnorm bezeichnet werden und dann bei der Feststellung einer etwaigen Belastung 75% von der Prozentzahl der abnormen Werte abgezogen werden; entsprechender Abzug für pathologische Werte: 5%.

Neutrophile: Zu berücksichtigen ist die der in Frankfurt vorhandenen Lymphocytose entsprechende Neutropenie. Nach Gänsslen haben gut 75% der Ausstriche weniger als 65% Neutrophile, weitere 5% sogar noch weniger als 45%; der Mittelwert beträgt rund 60%. Von dem Prozentsatz der abnormen Werte sind also 75%, von dem der pathologischen 5% abzuziehen, um eine evtl. Belastung feststellen zu können. — Eine **Übersegmentation** (mehr als 5 Kernsegmente) wird stets als abnorm bezeichnet, wobei die Prozentzahl der übersegmentierten Zellen nicht berücksichtigt wird.

Die Grenzwerte für **Eosinophile, Basophile und Monocyten** (einschließlich der Übergangsformen) sind die allgemein üblichen und bedürfen keiner näheren Erläuterungen.

Bilirubin im Serum. Als Grenze der Norm wurde die allgemein übliche von 0,6 mg% angenommen; darüber liegende Werte gelten als abnorm, Werte über 1,0 mg% als pathologisch.

Magensaft. Als Norm für die freie HCl wird meistens 30 (40) — 60 angegeben. An der Poliklinik von Schlarb vorgenommene Untersuchungen an Gesunden ergaben jedoch eine derartige Häufung von „subaciden" Werten (74%), daß es für vorliegende Zwecke ratsamer erschien,

26) Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch bei Untersuchungen in der näheren Umgebung Frankfurts sowie bei andern Frankfurter Vergleichsgruppen.

die Grenze wesentlich niedriger anzusetzen. Es werden deshalb im Folgenden als subacid Werte von 10/20 und darunter, als anacid Werte von 0/10 und darunter angenommen; im Zweifelsfall entscheidet der Wert für die freie Säure. Selbst bei dieser Festlegung der unteren Norm fanden sich bei den 100 Kontrollpatienten erniedrigte Werte in 50% der Fälle, davon bei 11% Anacidität[27]). Diese Prozentsätze von auch bei Normalen vorkommenden „unnormalen" Säureverhältnissen werden bei der Feststellung einer etwaigen Belastung der Angehörigen wieder zu berücksichtigen sein.

Blutsenkungsreaktion. Nach Nägeli zeigen die Anämien eine gesteigerte Senkungsgeschwindigkeit wegen der Abnahme der Erythrocytenzahl, wobei bei der Perniciosa noch die Megalocytose als beschleunigender Faktor hinzukommt. — Auch bei den Perniciosaangehörigen wurde daher die BSR vorgenommen. Wie von vornherein bei den großen Schwankungen, denen die Senkungsgeschwindigkeit durch mannigfache, teils geringfügige Ursachen unterliegt, zu erwarten war, hat die statistische Auswertung, die der Vollständigkeit halber vorgenommen wurde, kein verwertbares Ergebnis gezeitigt. Auf eine Besprechung wird deshalb verzichtet.

2. Rotes Blutbild.

a) Hämoglobin.

Die bei den Untersuchten gefundenen Mittelwerte betragen für Kinder 85%, für Frauen 87% und für Männer 95%; Gesamtmittelwert (nach Multiplikation der Werte für Frauen und Kinder mit dem Proportionalitätsfaktor 1,11) demnach 96%. Diese Werte liegen also durchaus im Bereich des Normalen und zeigen eine überraschend genaue Übereinstimmung mit denen der Kontrollpatienten (vgl. früher). — Abnorme Werte fanden sich in 22% der Fälle, doch liegen diese zum allergrößten Teil ganz knapp unter der Normalgrenze. Nur 3 mal fand sich eine erheblichere Herabsetzung des Hb-Wertes; der geringe Prozentsatz dieser „pathologischen" Werte (nicht ganz 1,5%) dürfte kaum für eine Belastung sprechen.

Die Aufteilung nach Verwandtschaftsgraden zeigt keine Unterschiede zwischen näheren und entfernteren Verwandten, weder in Bezug auf die mittleren noch auf den Prozentsatz der abnormen Werte. — Auch innerhalb der einzelnen Altersklassen bestehen keine Differenzen; eine stärkere Belastung im Manifestationsalter der Perniciosa oder kurz vorher ist nicht nachweisbar.

---

27) Conner, Hurst, Hartfall, Bell (cit. bei Vanzant), Oliver-Wilkinson, Vanzant kommen auf Grund von Untersuchungen weit größeren Materials zu ähnlichen und in sich übereinstimmenden Werten für die Häufigkeit der Anacidität in der Durchschnittsbevölkerung (Angaben sämtliche zwischen 10—15%).

b) Erythrocytenzahl.

Der Mittelwert beträgt bei den untersuchten Kindern 4,48, bei den Frauen 4,53 und bei den Männern 4,90 Mill. Nach Berücksichtigung des Sexualquotienten ergibt sich demnach ein Gesamtmittelwert von 4,98 Mill., der also im Bereich des Normalen[28]) und noch über dem der Kontrollpatienten liegt. Der Prozentsatz der abnormen Werte (7%) ist geringer als beim Hb; eine starke Erniedrigung unter 4,0 bezw. 3,5 Mill. wurde überhaupt nicht gefunden.

Die Aufteilung nach Verwandtschaftsgraden und Altersklassen ergab wiederum keine wesentlichen Verschiedenheiten innerhalb der einzelnen Gruppen.

Eine Belastung der Sippenangehörigen läßt sich also in Bezug auf die Zahl der Erythrocyten genau so wenig wie für ihren Hb-Gehalt nachweisen.

c) Färbeindex.

Der Gesamtdurchschnittswert ist mit 0,97 völlig normal, wie das bei den normalen Erythrocyten- und Hämoglobinwerten ja auch nicht anders zu erwarten war. Eine geringe Verminderung des FI unter 1 war häufig; erheblich verminderte Werte unter 0,9 wurden jedoch nur in 4 Fällen gefunden; den niedrigsten Wert von 0,85 wiesen eine 36jährige und eine 28jährige Tochter auf. In 7 Fällen, also in nicht ganz 0,4%, fand sich ein geringfügig erhöhter FI; den höchsten Wert (1,09) zeigte die Base einer Probandin.

Unter erneutem Hinweis auf die große Fehlerbreite der Methode und das nicht seltene Vorkommen leicht erhöhter Färbeindices (vgl. Nägeli) möchte ich diesen wenigen „abnormen" Befunden keine Bedeutung beimessen.

d) Erythrocytendurchmesser.

Der Gesamtmittelwert beträgt 7,6 μ. Er liegt somit etwas über dem der Kontrollpatienten und über der von Bock angegebenen Norm von 7,5 μ, jedoch noch im Bereich des Normalen. — 29% der Werte liegen über 7,7 μ. Diese hohe Zahl, von der man übrigens entsprechend den Verhältnissen bei den Kontrollpatienten noch 7% abziehen muß, verliert jedoch an Bedeutung, wenn man die Fehlerbreite der Meßmethode in Betracht zieht, die von Bock selbst mit 0,2 μ angegeben wird. Eine wesentliche Erhöhung (über 8,0 μ) findet sich in der Tat nur in 2 Fällen, also in etwas über 1%.

---

28) Betr. der höheren Normalwerte amerikanischer Autoren vgl. früher.

Daß die relativ häufige leichte Erhöhung im Sinne einer erblichen Belastung wohl kaum gedeutet werden darf, ergibt sich aus der gleichmäßigen Verteilung der abnormen und der Übereinstimmung der mittleren Werte bei den einzelnen Verwandtschaftsgruppen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich die Durchmesser zwar an der oberen Grenze der Norm bewegen oder geringfügige Erhöhungen über diese aufweisen, daß sich aber für eine erbliche Belastung weiter kein Anhalt bietet.

e) Ovalärformen[29]).

Der Prozentsatz von Erythrocyten der Gruppe III + IV (Ovalärformen) beträgt durchschnittlich bei den Sippenangehörigen 27%; er liegt etwa in der Mitte zwischen dem der Probanden (43%) und dem der Kontrollpatienten (18%). Da auch der Vergleich der erhöhten Werte ein deutliches Überwiegen derselben bei den Angehörigen gegenüber den Kontrollpatienten zeigt (vgl. Tab. 2), liegt die Annahme einer erblichen Belastung der Verwandten von Perniciosakranken im Sinne einer Häufung von Ovalärformen nahe.

Diese Annahme wird durch den Vergleich der Verhältnisse bei den verschiedenen Verwandtschaftsgraden bestätigt. Die Häufung

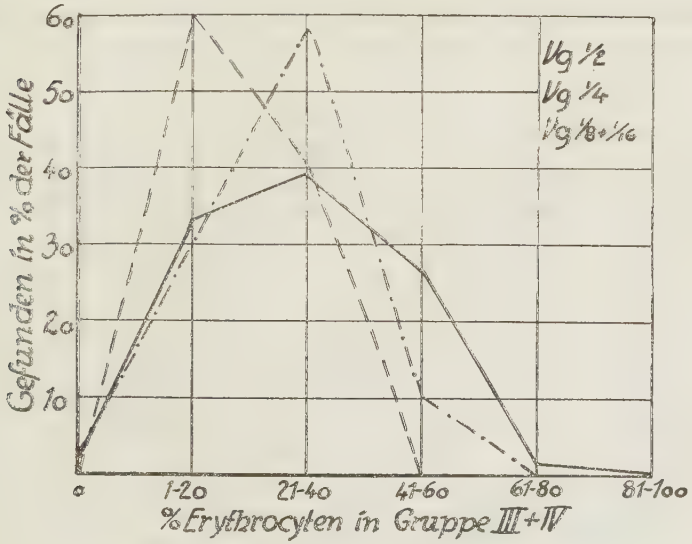
Tab. 2. Ovalärformen. Prozentualer Anteil der Verw.grade an den erhöhten Werten in Gruppe III u. IV.

		Erythrocyten in III + IV		
		über 25	über 30	über 35
Angehörige	Vg 1/2	53%	40%	31%
	1/4	49%	31%	15%
	1/8 + 1/16	33%	17%	0%
	Zus.	49%	33%	21%
Kontrollpat.		24%	10%	0%
Differenz		25%	23%	21%

29) Es erschien hier oft zweckmäßig, die Gruppen III und IV zusammenzufassen, da, wie schon erwähnt, nach Günther Verschiebungen innerhalb der Gruppen I und II oder III und IV nicht bedeutungsvoll sind und da außerdem die Abgrenzung zwischen III und IV schwierig ist, während die Unterschiede zwischen (I. u. II) und (III u. IV) deutlich erkennbar sind.

von Zellformen der Gruppe III + IV nimmt nach den nächsten Verwandten hin zu (Mittelwert für Vg ½ : 29%, Vg ¼ : 26%, Vg $^1/_8$ + $^1/_{16}$: 20%). Noch deutlicher wird der Unterschied, wenn man die mittlere Häufigkeit von Zellformen der Gruppe IV allein berücksichtigt: ausgesprochen plattelliptische Erythrocyten kommen bei den nächsten Verwandten (Vg ½ : 4%) doppelt so oft vor als bei den entfernten (Vg $^1/_8$ + $^1/_{16}$: 2%), während die Werte für Vg ¼ mit 2,5% dazwischen liegen. — Die Aufteilung der abnormen Werte nach Verwandtschaftsgraden (Tab. 2) ergibt ein noch deutlicheres Bild. Stets ist ein stärkere Belastung der näheren Verwandten erkennbar, die sich bezeichnenderweise gerade bei den stark erhöhten Werten manifestiert. — Bei Berücksichtigung sämtlicher vorkommender Prozentwerte von Ovalocyten (Erythrocyten der Gruppen III und IV) ergibt sich das Bild von Kurve 3. Es zeigt sich deutlich — und die regelmäßige Form der Kurven spricht gegen einen Zufallsbefund — daß die näheren Verwandten (Vg ½) einen bedeutend größeren Anteil an den erhöhten Werten überhaupt haben als die entfernteren, während der Schwerpunkt der Kurve für die letzteren (Vg $^1/_8$ + $^1/_{16}$) bei den niederen Werten liegt. Die Kurve für Vg ¼ liegt zwischen den beiden andern.

3. Ovalärformen. Streuungskurven der einzelnen Verwandtschaftsgrade.



Auch aus der Verteilungskurve ist also eine stärkere Belastung der näheren Verwandten ersichtlich, und der Eindruck einer Belastung der Perniciosaangehörigen im Sinne einer Häufung von Ovalärformen, der schon bei der Betrachtung der Gesamtwerte gewonnen wurde, wird durch die Aufteilung der Untersuchungsergebnisse nach Verwandtschaftsgraden verstärkt, wenn nicht gesichert [30]).

3. Weißes Blutbild.

a) Leukocyten.

Der Gesamtmittelwert beträgt 6 110; er liegt also an der unteren Grenze des Normalen und unterscheidet sich nur geringfügig von dem der Kontrollpatienten, der bei 6 300 liegt. Abnorm erniedrigte Werte finden sich bei 55% gegenüber 45% bei den Kontrollpatienten. Somit ergäbe sich eine Belastung von 10%. Ein Vergleich der pathologischen Werte (unter 4 000 bezw. 5 000) der wohl bei den auch normalerweise schwankenden Leukocytenzahlen entscheidender sein dürfte, ergibt jedoch, daß bei den Perniciosaangehörigen der Prozentsatz (6%) sogar noch etwas geringer ist als bei den Kontrollpatienten (10%).

Auch bei der üblichen Aufteilung des Materials nach Alter und Verwandtschaftsgrad läßt sich eine familiäre Belastung der Perniciosaangehörigen im Sinne einer — über das in Frankfurt übliche Maß hinausgehenden — Leukopenie nicht feststellen.

b) Lymphocyten.

Der Gesamtmittelwert von 38% gegenüber 30% bei den Kontrollpatienten (bei einer weiteren Gruppe fand Gänsslen allerdings einen Durchschnitt von 35%) läßt eine geringe Differenz zwischen beiden erkennen. Der Prozentsatz der abnormen Werte liegt mit 86% um volle 11% über dem Prozentsatz der abnormen Werte bei den Kontrollpatienten; der Vergleich des prozentualen Auftretens pathologischer Werte (bei den Angehörigen 21%) ergibt sogar eine Belastung gegenüber den Vergleichspatienten von 16%.

Die Zusammenstellung der Mittelwerte für die einzelnen Verwandtschaftsgrade ergibt zwar kein klares Bild, doch zeigt sich in

30) Eine Berechnung der mittleren und abnormen Werte in ihrer Verteilung auf die verschiedenen Altersklassen und Geschlechter führte zu keinen besonderen Ergebnissen.

der prozentualen Verteilung der abnormen und pathologischen Werte deutlich eine außerhalb der Fehlergrenze liegende stärkere Beteiligung der näheren Verwandten an den abnormen sowie besonders an den pathologischen Werten (Vg ½ : 25%; Vg ¼ : 15%).

Die Möglichkeit einer erblich-familiär bedingten Lymphocytose in den Perniciosasippen ist also nicht von der Hand zu weisen.

c) Neutrophile.

Der Gesamtmittelwert beträgt 55,8%, liegt also etwa 10% unter der unteren Normalgrenze, deckt sich aber im Wesentlichen mit den Ergebnissen Gänsslens, der bei Versuchsgruppen aus der Frankfurter Durchschnittsbevölkerung Mittelwerte von 55,9%, 56,9%, 57,9% und 59,8% fand. — Abnorm erniedrigt sind 80% der Neutrophilenwerte; nach Abzug von 75% (Gänsslen) verbleibt demnach eine Belastung von 5%, ein ziemlich geringer Wert namentlich in Anbetracht der Tatsache, daß 11% der Blutbilder Werte von über 70% aufweisen. Pathologische Werte finden sich bei 10%; nach Abzug von 5% nach Gänsslen verbleibt wieder eine Belastung von 5%. — Eine familiäre Belastung scheint sich also bei der Neutrophilenzahl nicht so deutlich zu äußern wie bei den Lymphocyten, ist zum Mindesten aber nicht unwahrscheinlich.

Übersegmentierte Neutrophile fanden sich in 17 von 181 Ausstrichen, also in 9,5%. Wenn auch die große Zahl dieser Befunde in ihrer Bedeutung dadurch etwas eingeschränkt wird, daß die Übersegmentation meist nur bei 1—2 Zellen (bei Auszählung von 100 Leukocyten) vorhanden war, so läßt sie sich doch nur durch die Annahme eines erblich konstitutionellen Faktors erklären. Hierfür spricht vor allem auch die Tatsache, daß die näheren Verwandten deutlich stärker an der Übersegmentation beteiligt sind als die entfernteren (bei 11% der nächsten Verwandten Übersegmentation, bei Vg ¼ nur in 6,7%, bei Vg $^1/_8 + {}^1/_{16}$ in 5% der Falle).

d) Eosinophile.

Der Mittelwert beträgt 3%, liegt also genau in der Mitte des Normalbereichs, der meistens mit 2—4% angegeben wird. Abnorm erniedrigte Werte fanden sich in 34% der Fälle, in 20% der Ausstriche wurden 0% Eosinophile gefunden. Diese hohen Prozentsätze werden allerdings in ihrer Bedeutung dadurch herabgemindert, daß bei 20% der Ausstriche erhöhte Werte gefunden werden, sodaß man lediglich geneigt ist, für die Eosinophilen eine größere Schwan-

kungsbreite als die übliche anzunehmen. — Innerhalb der verschiedenen Verwandtschaftsgrade und Altersklassen zeigten sich keine erwähnenswerten Unterschiede, weder in Bezug auf mittlere noch auf abnorme Werte.

e) Basophile.

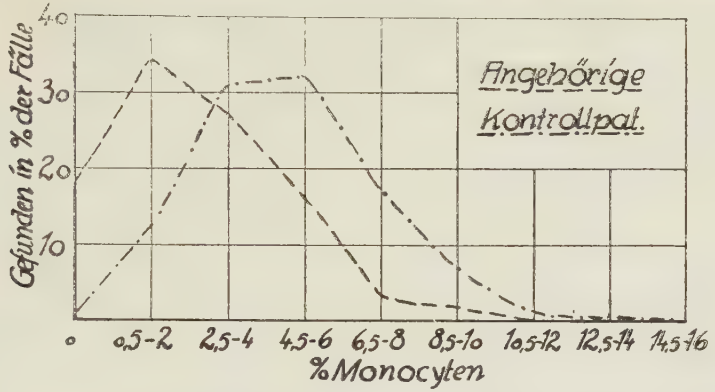
Der Mittelwert liegt mit 0,2% etwas unterhalb der von Nägeli mit 0,3—0,5% angegebenen Norm. Dieser geringfügigen Abweichung kann bei der Seltenheit der basophilen Granulocyten im Ausstrich, in Verbindung mit der relativ kleinen Anzahl von Untersuchungen, keine Bedeutung beigemessen werden. — Die weitere Auswertung der Befunde in der üblichen Weise brachte ebenfalls keine bemerkenswerten Ergebnisse.

f) Monocyten.

Der Durchschnittswert beträgt 2,9% und liegt somit ganz beträchtlich unter der Norm von 6—8% (Nägeli). 84% der Ausstriche weisen Monocytenwerte von 5% und darunter auf, und bei 18% werden sogar gar keine Monocyten gefunden. Da in der Literatur aber verschiedentlich eine niedrigere als die von Nägeli angegebene Zahl genannt ist, erweist sich zur Sicherung des Ergebnisses ein Vergleich mit Kontrollpatienten wieder als angebracht. Auch bei diesen liegt der Gesamtmittelwert mit 4,8% etwas unter der üblichen Norm; außerdem weisen bei ihnen 65% der Ausstriche weniger als 5% Monocyten auf, während allerdings Werte unter 1% (0,5 und 0) sehr selten sind (1% der Ausstriche). Gleichviel bleibt auch im Vergleich mit den 400 Kontrollpatienten eine Belastung der Sippenangehörigen unverkennbar. Um nun auch die abnorm erhöhten Werte zu berücksichtigen, sind in Tab. 4 die Verteilungskurven der Monocyten bei Kontrallpatienten und Angehörigen dargestellt. Beide Kurven verlaufen regelmäßig und etwa parallel, wobei der Gipfel der Angehörigenkurve deutlich gegenüber dem der Kontrollkurve nach der geringeren Monocytenzahl hin verschoben ist. Die Verwandten der Perniciosakranken haben ganz offensichtlich einen größeren Anteil an den erniedrigten Werten, die Kontrollpatienten an den erhöhten.

Die Feststellung einer deutlichen Belastung der Sippenangehörigen gegenüber normalen Kontrollpatienten anhand der Mittelwerte, des Prozentsatzes der abnorm verminderten Werte sowie einer Verteilungskurve wird bestätigt durch die Auswertung der nach Verwandtschaftsgraden aufgeteilten Befunde. Der Mittelwert

4. Monocyten. Verteilungskurve bei Angehörigen und Kontrollpatienten.



der entfernteren Verwandten liegt deutlich höher als der der näheren (Vg ½: 2,75%; Vg ¼: 2,89%; Vg $^1/_8 + ^1/_{16}$: 3,71%). Das Verhältnis der abnormen Werte allerdings differiert wenigstens zwischen Vg ½ und ¼ nicht (bei beiden 85% der Ausstriche unter 5 Monocyten; bei Vg $^1/_8 + ^1/_{16}$ jedoch 72%); bei den pathologischen Werten aber wird ein deutlicher Unterschied nun auch zwischen Vg ½ und ¼ erkennbar (Vg ½: 22%; Vg ¼: 17%; Vg $^1/_8 + ^1/_{16}$: 5%).

4. Bilirubin im Serum.

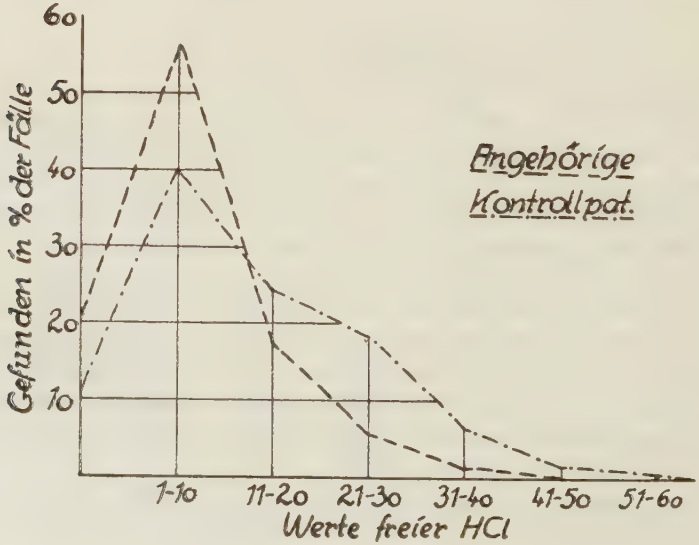
Der Gesamtmittelwert liegt mit 0,44 mg% völlig im Bereich des Normalen. Die Aufteilung der gefundenen Bilirubinwerte in kleine Gruppen und der Vergleich derselben mit entsprechenden bei Kontrollpatienten ergibt bei den Angehörigen fast genau dieselben Verhältnisse wie bei letzteren. Die meisten Bilirubinwerte fallen in die niedrigste Gruppe von 0,20—0,39 mg%; nach den höheren Werten zu erfolgt ein ständiges Abnehmen. — Abnorm, d. h. über 0,6 mg%, sind 10%; wesentlich erhöht hingegen nur 1%. Es sind also bei der Gesamtheit der Sippenangehörigen keine abnormen Bilirubinverhältnisse zu verzeichnen, und auch das Ergebnis einer Aufteilung des Materials nach Verwandtschaftsgraden spricht ebenfalls gegen eine erbliche Belastung der Sippenangehörigen im Sinne gesteigerten Erythrocytenzerfalls [31]).

31) Hier sei auch kurz erwähnt, daß eine Vermehrung der Gallenfarbstoffe im Urin in keinem Fall nachweisbar war.

5. Magensaft.

Der Gesamtwert von 93 vorgenommenen Magensaftuntersuchungen liegt mit 8/17 erheblich unter der üblichen, aber auch noch deutlich unter der für unsere Zwecke angenommenen, stark herabgesetzten Norm. Auch der Vergleich mit den 100 magengesunden Kontrollpatienten (Mittelwert 10,3/32) läßt den Unterschied in den Mittelwerten klar erkennen. Abnorm erniedrigte Werte, also Sub- und Anacidität zusammen, finden sich in 76,5% der Fälle, und zwar bei 20,5% Anacidität, bei 56% Subacidität. Angesichts der überraschend hohen Zahl erniedrigter Werte sei nochmals betont, daß die untere Grenze der Norm eher zu tief als zu hoch angenommen wurde. Allerdings weisen auch die gesunden Kontrollpatienten einen auffallend hohen Prozentsatz abnorm niedriger Säurewerte auf, sodaß man geneigt ist, analog den regionären Verschiedenheiten des weißen Blutbildes solche auch für die Magensäureverhältnisse anzunehmen, wobei sich dann für Frankfurt eine sehr niedrige Norm ergäbe. Dennoch ist ein Unterschied zwischen den Verwandten der Perniciosakranken und den Gesunden unverkennbar; nach Abzug der bei 11% der Kontrollpatienten

5. **Freie HCl bei Sippenangehörigen und Kontrollpatienten.**
(Die Ordinate gibt die prozentuale Anzahl der Untersuchungen an, welche die auf der Abszisse eingezeichneten Werte aufweisen.)



vorhandenen Anacidität[32]) und der bei 40% derselben vorhandenen Subacidität[33]) verbleibt immerhin noch eine Belastung der Perniciosaangehörigen mit Anacidität in 9,5%, mit Subacidität in 16% und somit mit abnorm erniedrigten Werten insgesamt in 25,5%. — Um auch die erhöhten Werte zu berücksichtigen, wurden wieder Streuungskurven für Angehörige und Kontrollpatienten gezeichnet, die ebenfalls die deutliche Belastung der Sippenangehörigen gegenüber den Gesunden im Sinne einer verminderten Magensaftsekretion erkennen lassen (Tab. 5).

Die Auswertung der nach Vg aufgeteilten Befunde läßt wider Erwarten bei den näheren Verwandten keine stärkere Belastung als bei den entfernteren erkennen, doch dürfte es sich hier, angesichts der nur geringen Zahl der Magensaftuntersuchungen, die zudem nochmals aufgeteilt wurde, wohl um einen durch die geringe Größe des Materials bedingten Zufallsbefund handeln. — Die Aufteilung der Befunde nach Alter und Geschlecht ergab, den normalen, in der Literatur oft erwähnten Verhältnissen entsprechend, niedrigere Werte bei Frauen und deutliches Absinken der Werte mit zunehmendem Alter[34]).

6. Zusammenfassende Besprechung der Ergebnisse der Laboruntersuchungen.

Rotes Blutbild. In Bezug auf Hämoglobin, Erythrocytenzahl, Färbeindex und Durchmesser konnte keine deutliche familiäre Belastung der Sippenangehörigen festgestellt werden. Diese Befunde stimmen im Wesentlichen mit denen überein, die von anderer Seite bei Blutuntersuchungen im Familienkreise Perniciosakranker erhoben wurden (Neuburger, Zadek, Wilkinson-Brockbank). Die von Wilkinson-Brockbank in 15 von 42 Fällen gefundene Formunregelmäßigkeit der Erythrocyten läßt sich

32) Den Mitteilungen aus der Literatur entsprechend, in denen allgemein Anacidität bei 10—15% der Durchschnittsbevölkerung gefunden wird.

33) Ein auffallend hoher Prozentsatz! Conner fand bei 5000 Untersuchungen Subacidität nur in 13%, obwohl er eine bedeutend höhere Grenze (freie HCl 1—20) annahm als unsere.

34) Conner findet bei Perniciosaangehörigen besonders viele Anacidităten im Alter von 40—49 Jahren, in welchem, wie er betont, die Perniciosa am häufigsten auftritt. — Bei meinen Untersuchungen liegen ebenfalls die Mittelwerte dieser ($^4/_{13}$) sowie der nächsten Altersgruppe (6. Jahrzehnt: $^4/_{14}$) etwas tiefer als die der benachbarten (4. Jahrzehnt $^9/_{17}$, 7. Jahrzehnt $^5/_{17}$). Die Differenzen sind jedoch gering und gestatten, namentlich auch angesichts der geringen Zahl der Untersuchten in diesem Alter, keine weiteren Schlüsse.

allerdings bei unseren Sippenangehörigen ebensowenig feststellen wie die Befunde Hangartners und Wolbergs, denen vielfach Anisocytose, Poikilocytose und auch Polychromasie auffielen. Eine Belastung der Sippenangehörigen im Sinne einer übernormalen Häufung von Ovalärformen ist jedoch unverkennbar. Damit wird die Ansicht Günthers, der hierin eine konstitutionelle Anomalie sieht, bestätigt. In der Literatur finde ich keine genaueren Untersuchungen über Ovalärformen in Perniciosafamilien; Hangartner und Wolbergs erwähnen zwar das auffallende Vorkommen derselben, ohne aber im Einzelnen genauere Befunde anzugeben.

Weißes Blutbild. Die Nägeli'sche Auffassung von der Übersegmentation der Neutrophilen als Konstitutionsanomalie wird durch vorliegende Untersuchungen bestätigt, in welchen das Auftreten übersegmentierter Neutrophiler namentlich bei den nächsten Verwandten Perniciosakranker festgestellt wird. — Die Gesamtheit der Angehörigen weist eine erhebliche Verminderung der Monocytenwerte auf, im Einzelfall werden normale Werte äußerst selten gefunden. Die stärkere Beteiligung der näheren Verwandten an der Erniedrigung der Mononukleären und Übergangsformen macht eine erbliche Belastung wahrscheinlich. — Die Verwertung der übrigen Ergebnisse des weißen Blutbilds wird dadurch erschwert, daß in Frankfurt Leukopenie und Lymphocytose auch bei einem hohen Prozentsatz der Gesunden vorkommt. Es muß deshalb mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß diese durch Umwelteinflüsse bedingten Veränderungen an sich schon bestehende abnorme Verhältnisse bei unseren Sippenangehörigen, vielleicht konstitutioneller Natur, überdecken und eine evtl. schon vorhandene erbliche Belastung verschleiern könnten. Wenn sich trotzdem bei den untersuchten Angehörigen eine über die in Frankfurt übliche Norm hinausgehende Lymphocytose feststellen läßt, so erscheint dieser Befund umso belastender, besonders da auch hier wieder bei den nahen Verwandten deutlichere Veränderungen vorliegen als bei den entfernteren. — Im Ganzen betrachtet zeigt also das weiße Blutbild der Angehörigen deutlich Veränderungen, die denen bei der Perniciosa selbst sehr nahe kommen [35]).

---

35) Über ähnliche Veränderungen wurde seit dem Aufkommen des Begriffs des „Kocherschen Blutbildes" oft geschrieben; das gehäufte Auftreten bei Perniciosakranken finde ich aber nirgends erwähnt.

Bilirubin im Serum. Häufig vorkommende Erhöhung der Werte, wie es von Hangartner und Wolbergs in ihren Sippen gefunden wurde, sind nicht festzustellen; auch die Urinbefunde waren in Bezug auf Gallenfarbstoffe völlig normal.

Magensaft. Selbst unter Abzug der auch bei Normalen vorkommenden Sub- und Anaciditäten, die in Frankfurt besonders häufig zu sein scheinen, steht eine Belastung der Sippenangehörigen außer Zweifel. Diese Häufung abnorm erniedrigter Säurewerte in Perniciosasippen wird in der Literatur verschiedentlich angegeben. Wilkinson-Brockbank kommen unter Zusammenfassung der Untersuchungen von Conner, Neuburger, Weinberg und Zadek (insgesamt 253), denen sie noch 38 eigene Beobachtungen hinzufügen, zu einer Belastung mit Anacidität bei 24,1% der Angehörigen von Perniciosakranken, ein Ergebnis, das ungefähr mit dem unseren (20,5%) übereinstimmt. — Beim Vergleich mit den Magensäureverhältnissen in der Durchschnittsbevölkerung findet Conner eine Differenz von 10%, die sich mit der von uns ermittelten (9,5%) ebenfalls deckt.

B. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN.

Wenn auch die Erhebung der Anamnese und die klinische Untersuchung selbstverständlich unvoreingenommen nach jeder Richtung hin erfolgte, so soll doch im Folgenden nur auf diejenigen Befunde eingegangen werden, die für die Frage nach den Erbgrundlagen der Perniciosa von Wichtigkeit sein könnten. Wesentlich erscheinen folgende Fragestellungen:

1. Wie ist der körperliche Allgemeinzustand der Untersuchten; findet sich unter ihnen die Bevorzugung eines bestimmten Habitus, bestehen Mißbildungen oder Konstitutionsanomalien, wie sie für andere Blutkrankheiten beschrieben wurden?

2. Finden sich unter den Sippenangehörigen einzeln oder gehäuft Perniciosasymptome und kommen noch weitere Fälle von Perniciöser Anämie vor?

3. Finden sich noch andere Blutkrankheiten in den Perniciosafamilien?

4. Kommen andere Krankheiten, die genetisch mit der Perniciosa in Verbindung gebracht wurden oder mit dieser vergesellschaftet auftreten, unter den Angehörigen besonders oft vor?

5. Findet sich familiäres Auftreten anderer Krankheiten in den erfaßten Perniciosasippen?

Auf die letzte Frage braucht hier nicht mehr eingegangen zu werden, da eine Besprechung schon bei der Auswertung der Befunde in den betr. Sippen (Teil II_2) erfolgte[36]); zu den übrigen Fragen sei im Folgenden Stellung genommen.

1. Allgemeiner Status.

Der körperliche Allgemeinzustand der Untersuchten wich nicht von dem der Durchschnittsbevölkerung ab; auch die Bevorzugung eines bestimmten Habitus war nicht festzustellen (asthenisch 12,5%; leptosom 34%; pyknisch 32%; athletisch 6,5%; unbestimmt 15%).

Die Hautfarbe zeigte keine Auffälligkeiten; es fanden sich alle vorkommenden Töne und Schattierungen. Auch eine bei Perniciosa verschiedentlich beobachtete Addison-ähnliche Verfärbung der Mundschleimhaut (vgl. Schaumann) wurde bei den Angehörigen nie festgestellt. — Epheliden, Naevi, Lentigines, Warzen waren nicht übermäßig oft zu sehen. — Weder die Beschaffenheit der Haare (von Eichhorst bei Perniciosa als spröd und trocken beschrieben) noch die Form und Stärke der Behaarung (Schaumann fand bei seinen Perniciosakranken verschiedentlich mangelnde Behaarung der Achselhöhle) bot Auffälliges. — Deutlich über das Maß des Gewohnten hinausgehende Nagelveränderungen waren selten; einmal fand sich eine ausgeprägte, in drei weiteren Fällen eine angedeutete Koilonychie (ohne daß die übrigen Befunde den Verdacht auf eine achylische Chloranämie hätten bestätigen können).

Mißbildungen kamen kaum vor: je einmal eine kongenital verkümmerte Zehe bei zwei Enkeln, und außerdem bei einem entfernten, nichtuntersuchten Verwandten Hasenscharte. Dieses prozentual sehr geringe Auftreten von Mißbildungen scheint bedeutungslos. — Familiäre Anomalien, entsprechend beispielsweise dem Turmschädel in Gänsslens Hämol. Ikterus-Sippen, konnten überhaupt nicht festgestellt werden.

Friedlander kommt anhand von Untersuchungen 500 Perniciosakranker verschiedener Rassen zur Folgerung, daß eine kon-

36) Es sei nur noch einmal darauf hingewiesen, daß in Sippe 1 bei zwei Angehörigen Diabetes, in Sippe 2 familiäres Vorkommen von Basedow festzustellen war.

stitutionelle Disposition zur Erkrankung vornehmlich bei Menschen bezw. Familien auftritt, die blond, blauäugig und pigmentarm sind. Entsprechende Beobachtungen wurden bei den untersuchten Angehörigen nicht gemacht.

Türk beschreibt mehrere Fälle von ausgesprochenem Status lymphaticus bei Perniciosakranken, was Schaumann für bemerkenswert hält, da diese Anomalie mit Unterfunktionszuständen des chromaffinen Systems verbunden sein soll. Abgesehen davon, daß es sich beim Status lymphaticus nach der heutigen Auffassung um einen zumindest unklaren Begriff handelt, konnten in vorliegendem Beobachtungsgut keine entsprechenden Befunde erhoben werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß der allgemeine Status der untersuchten Sippenangehörigen dem üblichen Bild entsprach.

2. Perniciosasymptome. Status praeperniciosus. Familiäre Perniciosa.

a) Perniciosasymptome.

Neurologische Störungen. Parästhesien fanden sich 23 mal, also bei 12,5% der Untersuchten[37]; hierbei sind wieder besonders stark die nächsten Verwandten beteiligt (Vg ½: 17%), und nach den entfernteren Verwandt zu sinkt die prozentuale Häufigkeit des Vorkommens ab (Vg ¼: 9%, Vg $^1/_8$ + $^1/_{16}$: 4,5%). — Sensibilitätsstörungen wurden dreimal festgestellt, zweimal gemeinsam mit Parästhesien. Bei der zeitlichen Möglichkeit einer eingehenderen Untersuchung hätten sich vielleicht höhere Werte ergeben. — Reflexanomalien waren bei 11 Angehörigen, also bei 6% der Untersuchten vorhanden. Sie waren ausnahmslos leichteren Grades (fehlende Bauchdeckenreflexe[38]), Schwerauslösbarkeit der Sehnenreflexe, geringe Intensitätsverschiedenheiten rechts und links); pathologische Reflexe wurden überhaupt nicht gefunden. Zwar ist die Zahl nicht besonders groß, doch besteht auch hier wieder eine stärkere Beteiligung der nächsten Verwandten (Vg ½: 8,5%; Vg ¼: 3%; Vg $^1/_8$+$^1/_{16}$: 0). Unter Zusammenfassung der Parästhesien und Reflexanomalien fanden sich neurologische Störungen bei 17% der Untersuchten.

37) Erkrankungen wie Tabes, Polyneuritis, Progr. Paralyse, Zustand nach Apoplexie etc., die ähnliche Symptome zeigen können, werden ausgeschlossen.

38) Bauer zitiert Vértes, der bei 1000 neurologisch gesunden Soldaten in 5,1% keine Bauchdeckenreflexe fand, hält selbst aber diese Zahl für zu hoch.

Diese Zahl in Verbindung mit der Tatsache, daß gerade die nächsten Verwandten häufig betroffen sind (23%) läßt bei aller Vorsicht, namentlich angesichts der Subjektivität der Angaben über Parästhesien, doch an die Möglichkeit einer Belastung der Sippenangehörigen mit funikulären Symptomen denken.

Daß die Parästhesien häufig den ersten diagnostischen Hinweis auf eine bestehende Perniciosa darstellen, bedarf keiner besonderen Hervorhebung, aber auch als das zuerst auftretende Symptom einer sich erst später entwickelnden Perniciosa sind neurologische Veränderungen verschiedentlich beschrieben worden (Nonne, Bremer[39]), weitere Autoren bei Schaumann-Saltzmann). Liepelt allerdings hält die spinalen Symptome, losgelöst vom typischen Blutbild, für wenig spezifisch, und auch Nägeli ist kritisch. Er hält es für nicht bewiesen, daß spinale Zeichen wirklich viele Jahre den Blutveränderungen vorangegangen sind und nimmt an, daß sich bei Blutuntersuchungen wohl Megalocyten oder Veränderungen der Leukocyten hätten nachweisen lassen. In der Tat zeigen auch 20 von den 23 Untersuchten mit Parästhesien Blutbildveränderungen (sechsmal u. a. erhöhter Durchmesser, dreimal gering erniedrigter Hb-Gehalt, im Übrigen Verminderung der Monocyten, Leukopenie, Lymphocytose, wie sie allerdings bei vielen anderen Sippenangehörigen ohne Parästhesien auch angetroffen wurden).

Zungenveränderungen, worunter auch subjektive Beschwerden ohne objektiv nachweisbaren Befund verstanden sein sollen, fanden sich nur 6 mal, also in 3% der Fälle (bei Geschwistern und Kindern). Im Einzelnen handelte es sich je einmal um Atrophie, Bläschen, Rötung mit Brennen, Rötung mit Taubheitsgefühl, Taubheitsgefühl, Kitzeln. Der Prozentsatz ist sehr gering, obwohl den Zungenveränderungen als Frühsymptom eine mindestens ebensogroße Bedeutung zuerkannt wird wie den Parästhesien[40]) und auch sie vor nachweisbaren Blutbildveränderungen aufgetreten sein sollen[41]). Erwähnenswert scheint mir, daß mit einer Ausnahme das Zungenbrennen gleichzeitig mit Parästhesien einherging.

---

39) Bremer findet im Gesamtmaterial der Münchener Klinik in 11% deutlich Früherauftreten der funikulären Spinalerkrankung.

40) Sackheim teilt einen Fall mit, bei dem Zungenbrennen 30 Jahre vor Ausbruch der Krankheit auftrat!

41) Vgl. Schaumann-Saltzmann. — Nägeli ist skeptisch; unsere Fälle zeigen gleichzeitig geringe Veränderungen des weißen Blutbildes, je einmal außerdem erhöhten Durchmesser und erhöhten Färbindex.

Abnorme Ermüdbarkeit wurde von 10 der Untersuchten angegeben; bei einem so subjektiven und vielseitig bedingten Symptom scheint eine statistische Verwertung nicht angezeigt, so wegweisend es auch im Einzelfall sein mag.

b) Status praeperniciosus und fraglicher St.pr.

Ein St.pr.[42]) fand sich unter den 188 Untersuchten 6 mal (= 3%). Wenn auch für die Festlegung des St.pr. strenge Maßstäbe angelegt wurden, scheint doch diese Zahl sehr niedrig. Es ist aber folgendes zu beachten: bei St.pr. wurde u. a. eine Sub- oder Anaciditat gefordert. Das bedeutet also, daß von vornherein nur die 93 Angehörigen hierfür in Betracht kommen, die sich einer Magenuntersuchung unterzogen haben. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache ergibt sich unter den Magenuntersuchten ein Prozentsatz von 6,5%, der namentlich dadurch an Bedeutung gewinnt, daß er sich nur bei Vg ½ vorfindet. — Ein „fraglicher St.pr.", also eine geringere Häufung von Perniciosasymptomen, wurde 23 mal (12%) gefunden. Unter Berücksichtigung der Magenuntersuchten allein jedoch kommt man zu einem Prozentsatz von 16%. — Fraglicher und sicherer St.pr. zusammen finden sich (s. Tabelle 6) bei fast einem Viertel aller Untersuchten, wobei die entfernteren Verwandten (Vg $^1/_4 + ^1/_{16}$)

Tab. 6. Status präperniciosus und fragl. St.pr. bei den Magenuntersuchten.

	St. pr.	Fragl. St. pr.	Zus.
Geschw.	22%	22%	44%
Kinder	5%	10%	15%
Vg 1/2	10%	14%	24%
Vg 1/4	—	22%	22%
Vg 1/8 + 1/16	—	—	—
Zus.	6%	16%	23%

überhaupt nicht beteiligt sind. Die Unterschiede in der prozentualen Beteiligung sind gering zwischen Vg ¼ und ½, doch werden sie deutlich, wenn man das Vorkommen des sicheren St.pr. allein

42) Begriffsbestimmung s. Teil II_1.

betrachtet: hieran sind ausschließlich die nächsten Verwandten beteiligt. Daß die Kinder nicht so stark belastet sind wie die Geschwister, hängt wahrscheinlich mit dem verschiedenen Alter zusammen, denn die Häufung der Perniciosasymptome nimmt mit zunehmendem Alter deutlich zu: die Hälfte aller über 40jährigen Verwandten von Perniciosakranken weist eine Häufung von Perniciosasymptomen auf!

Zusammenfassend kann also festgestellt werden: 1. Unter den Angehörigen kommt ein auffallend hoher Prozentsatz von gehäuften Perniciosasymptomen vor; die näheren Verwandten sind dabei zahlreicher vertreten. 2. Bei den näheren Verwandten ist die Häufung der Einzelsymptome stärker ausgeprägt als bei den entfernteren. 3. Entsprechend dem Manifestationsalter der Perniciosa selbst zeigt auch der St.pr. ein deutliches Zunehmen mit höherem Alter. — Diese eindeutige Häufung von Perniciosasymptomen legt die Vermutung nahe, daß es sich um erblich bedingte Vorstadien der Krankheit handeln könne, um latente praeperniciöse Zustände, die nach Hinzutreten „auslösender Teilfaktoren" sich zur Perniciosa entwickeln dürften. Wir hätten es hier dann mit konstitutionell Kranken zu tun, die „nur einen Hauch der Krankheit in sich tragen" — um diesen Ausdruck Gänsslens zu gebrauchen —, die aber Zwischenträger der kranken Erbanlage sein können. Die Erfassung solcher Träger der Mikroform und eine evtl. prophylaktische (perorale) Lebertherapie (wie sie von Hoff vorgeschlagen wird) ist erstrebenswert.

c) Familiäre Perniciosa.

Familiäre Perniciosa fand sich in den Sippen 14 und 15. Einmal war die Tochter der Probandin, das andere Mal eine Schwester der Probandin erkrankt. Der Prozentsatz der familiären Häufung beträgt demnach bei unseren 40 Sippen 5% und stimmt, soweit dies bei dem kleinen Material erwartet werden kann, im Wesentlichen mit den meist angegebenen Zahlen (zwischen 6 und 10%) überein[43]). Es sind allerdings auch schon wesentlich niedere Prozentsätze angegeben worden[44]). Als Erklärung für die Verschiedenheit

---

43) Nägeli 8,5%, Levine und Ladd 6,3%, Schlecht 8%, Weitz unter 10%, Bremer 10%.

44) Strandell 2,6%, Lichtenstein 0/115, Scheidel 1/269, Oestreich 1/169, Carr 1/248.

der Angaben könnte man — abgesehen vom Fehler der kleinen Zahl — vielleicht auch an regionäre Einflüsse denken [45]).

3. Andere Blutkrankheiten.

Hypochrome Anämien, darunter auch die achylische Chloranämie, deren Vorkommen in Perniciosafamilien oft beschrieben wurde [46]), waren nicht festzustellen. Allerdings sei betont, daß man — bei der weitgehenden Übereinstimmung beider Krankheitsbilder in ihren Vorstadien — eine beginnende Perniciosa von einer achylischen Chloranämie kaum unterscheiden kann [47]).

Leukämien kamen zweimal bei nicht untersuchten Angehörigen vor. In dem einen Fall handelt es sich um eine myeloische Leukämie bei einer Tochter, das andere Mal (Mutter) konnte nichts Genaueres in Erfahrung gebracht werden. — Der erste Fall von Perniciosa und Leukämie in einer Familie wurde erst 1931 von Strandell und Lemming beschrieben, später berichten noch Winternitz und wieder Strandell über weitere ähnliche Fälle. Meist wird in dem Zusammentreffen beider Erkrankungen in derselben Familie ein Zufall erblickt. Ob in den eigenen zwei Fällen ein genetischer Zusammenhang besteht, ist mit Sicherheit nicht festzustellen; immerhin ist aufallend, daß es sich beide Male um nächste Verwandte gehandelt hat.

4. Sonstige Krankheiten [48]).

a) Magen-Darmstörungen. Cholecystopathien.

Magen-Darmstörungen der verschiedensten Art, wie Ulcus, Gastritis, hartnäckige Obstipation, Sodbrennen etc. fanden sich bei 42 Untersuchten, also in 23% sämtlicher Fälle. Selbst unter Berücksichtigung der großen Häufigkeit solcher Störungen auch in der Durchschnittsbevölkerung scheint der vorliegende Prozentsatz bemerkenswert hoch. Die Beteiligung der Kinder beträgt 30%, die

45) So wurde schon oft betont, daß in Finnland und Schweden die familiäre Häufung bedeutend größer ist als in Deutschland.

46) vgl. Teil I.

47) Schulten denkt sogar daran, daß die achylische Chloranämie vielleicht nur ein Vorstadium der Perniciosa sein könnte.

48) Es sei nochmals erwähnt, daß hier nur diejenigen Erkrankungen berücksichtigt werden, die genetisch mit der Perniciosa in Verbindung gebracht werden.

von Vg ½ insgesamt 29%, während die Belastung nach den entfernteren Verwandten zu deutlich abnimmt. (Vg ¼: 17%; Vg $^1/_8$ + $^1/_{16}$: 9%). Diese große Häufigkeit der Magen-Darmstörungen gerade bei den nächsten Verwandten — in Verbindung mit den Ergebnissen der Magensaftuntersuchungen — macht das Bestehen eines erblich-konstitutionellen Faktors wahrscheinlich.

Das gemeinsame Auftreten von Perniciosa und Magenkarzinom, die erhöhte Krebsbereitschaft der Perniciosakranken und weitere Beziehungen zwischen beiden Erkrankungen werden häufig erörtert (Schaumann-Saltzmann, Levine und Ladd, Rambach, Thiele, Teufel). Auch das Auftreten von Magenkarzinom in Perniciosafamilien, namentlich bei den Eltern, wird gelegentlich beschrieben (Neuburger, Thiele, Schulten). Die Frage eines genetischen Zusammenhangs beider Krankheiten ist noch nicht geklärt, wenn auch die Annahme eines beiden zugrunde liegenden erblichen Magenfaktors heute im Vordergrund der Diskussion steht (Paschkis). Ohne bei meinem geringen Material weitere Schlüsse ziehen zu können, möchte ich lediglich feststellen, daß 10 Sippenangehörige an Magenkarzinom gestorben sein sollen, und zwar je einmal Tante, Großonkel, je zweimal Großvater, Vater, Bruder, Onkel. In 2 Sippen trat Magen-Ca zweimal auf. Auffallend ist, daß in den Sippen mit familiärer Perniciosa Magenkrebs nicht bekannt ist.

Cholecystopathien, die ja oft mit einer Anacidität vergesellschaftet sind, fanden sich bei 9 Untersuchten, also in 5% der Fälle. — Dieser geringe Prozentsatz ist aber nur bedingt zu verwerten, da das Manifestationsalter der Gallenerkrankungen ziemlich hoch liegt und bei den Untersuchten sich sehr viele Jugendliche finden. Auf jeden Fall sei hervorgehoben, daß die entfernteren Verwandten weniger belastet erscheinen als die näheren (Geschwister 17%; Vg ½ insgesamt 7%; Vg ¼: 3%; Vg $^1/_8$ + $^1/_{16}$: 0). Von den Nichtuntersuchten wird 13 mal über Gallenkrankheiten und -beschwerden berichtet; darunter sind 3 Schwestern des Probanden 28 und 2 Schwestern des Probanden 27. Bei der Häufigkeit der familiären Gallenerkrankungen (näheres bei Körner) dürfte letzterem Befund jedoch keine große Bedeutung zuzumessen sein.

b) Endokrine Störungen.

Eine Veränderung der Thyreoidea oder ihrer Funktion fand sich 10 mal, also bei 5% der Untersuchten. Dabei handelte es sich

allerdings 5 mal nur um eine symptomlose Struma; 3 mal war eine leichte beginnende Thyreotoxikose, nur 2 mal ein ausgeprägter Basedow festzustellen (1%). — Diabetes fand sich nur unter den Nichtuntersuchten (in 2 Fällen). — 8 Fälle von starken Menstruationsstörungen (Poly-, Oligomenorrhoe) sowie die 4 von endokriner Fettsucht dürften nicht über die Norm hinausgehen und verdienen keine weitere Beachtung.

Die geringe Zahl endokriner Störungen in den Perniciosasippen ist erstaunlich bei den mannigfachen Beziehungen, die schon zwischen Perniciosa und endokrinen Störungen namentlich seitens der Thyreoidea festgestellt wurden (ausführlich bei Vedder) und angesichts der Tatsache, daß verschiedentlich für die Entstehung der Perniciosa ein im endokrinen Drüsensystem verankerter Konstitutionsfaktor mitverantwortlich gemacht wird (namentlich von Schaumann). Auffallend ist allerdings die Häufung von Basedow und Diabetes in je einer Sippe (Nr. 1 und 2), doch dürfte es sich hier um eine Zufall handeln, der bei der Häufigkeit beider Krankheiten verständlich ist.

c) Karzinom.

Ein Karzinom fand sich unter den Untersuchten einmal in Form eines basozellulären Haut-Ca. Weiterhin sind insgesamt 17 Sippenangehörige an Krebs, darunter 10 an Magen-Karzinom[49]), gestorben. Zum überwiegenden Teil kommt das Ca bei näheren Verwandten vor: Großeltern 2 (beide Magen), Geschwister 4 (davon 2 Magen), Eltern 5 (davon 2 Magen), die übrigen 6 (darunter 4 Magen) verteilen sich auf einen Großonkel (Magen), 2 Onkel (Magen), 2 Tanten (Magen und ungenaue Angaben) und 1 Base (Mamma-Ca). — Mehrfaches Auftreten von Ca in einer Familie fand sich in Sippe 13 (Großvater und Onkel an Magen-Ca, Base Mamma-Ca), in Sippe 28 (Bruder an Magen-Ca, 1 Schwester an Leber-Ca, 1 Schwester an „Unterleibskrebs), in Sippe 17 (Tante an Magen-, Mutter an Leber-Ca) und in Sippe 20 (Großvater an Magen-Ca, Tante an Krebs ohne genauere Angaben).

d) Verschiedenes.

Der Feststellung Schaumanns, daß unter den Verwandten der Perniciosakranken auffallend häufig Tuberkulose und Geistes-

49) über Magen-Ca vergleiche Abschnitt a).

krankheiten gefunden werden, kann auf Grund vorliegender Untersuchungen nicht beigestimmt werden. Geisteskrankheiten waren überhaupt nicht festzustellen, und bestehende oder ausgeheilte (Lungen-) Tuberkulose fand sich unter den Untersuchten nur 9 mal. — Auch die von Schaumann überaus häufig nachgewiesene Trunksucht des Vaters des Probanden fand sich nicht in unseren Sippen; Potatorium wurde nur ein Mal, und da bei einem Neffen festgestellt.

Da manchmal auf das Auftreten von Perniciosa nach Malaria hingewiesen und auf die Ähnlichkeit (u. a. auch Nägeli), ja sogar völlige Übereinstimmung (Sahli, aber abgelehnt von Nägeli) des Blutbilds hingewiesen wird, soll noch erwähnt werden, daß von 2 Sippenangehörigen, die in den Tropen weilten, beide eine Malaria und im Anschluß daran beide Schwarzwasserfieber bekamen, ohne daß sich jetzt irgendwelche Symptome einer beginnenden Perniciosa zeigen.

IV. STELLUNGNAHME ZU DEM VERERBUNGSPROBLEM DER PERNICIÖSEN ANÄMIE ANHAND DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.

1. Die **Annahme der Erbbedingtheit** der Perniciösen Anämie wird durch vorliegende Untersuchungen bestätigt:

a) in 2 Sippen fand sich familiäres Vorkommen der Krankheit;

b) in einem beträchtlichen und gegenüber der Norm deutlich erhöhten Prozentsatz wurden Einzelsymptome der Perniciosa gefunden, die bezeichnenderweise häufiger bei den nächsten Verwandten und hier auch in gehäufterer Form auftreten als unter den entfernteren.

Das Bestehen einer Perniciosa bei einem Probanden, dessen EZ-Partner nicht daran erkrankt ist, sondern an Perniciosasymptomen nur eine Anacidität aufweist, darf bei der Unkenntnis der exogenen, auslösenden Teilfaktoren nicht als Beweis gegen die Erblichkeit herangezogen werden.

2. Gegen einen recessiven **Erbgang** spricht:

a) Es wurden in keiner Sippe in der Aszendenz Verwandtenehen gefunden;

b) bei der Seltenheit der Erkrankung ist eine in 2 Generationen aufeinanderfolgende Heirat zweier heterozygot Kranker, wie dies in Sippe 15 hätte der Fall sein müssen, sehr unwahrscheinlich.

c) Bei konjugaler Perniciosa, die für Sippe 3 mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden darf, müßten, Recessivität des Erbgangs angenommen, die Kinder auch phänotypisch belastet erscheinen, da ja beide phänotypisch kranke Eltern homozygote Träger der Erbmerkmale sein müßten. Die Kinder zeigten jedoch keine besonderen Befunde. Man könnte zwar auch hier wieder zur Erklärung die Unkenntnis exogener Faktoren sowie das hohe Manifestationsalter der Perniciosa zur Erklärung heranziehen; aber selbst dann hätte man doch wenigstens einige, wenn auch nur geringfügige Andeutungen eines praeperniciösen Status in der Filiargeneration erwarten dürfen.

Gegen einen dominanten Erbgang hingegen lassen sich auf Grund der vorliegenden Erhebungen keine stichhaltigen Gründe anführen. Die relative Seltenheit des familiären Vorkommens kann als Folge einer Manifestationshemmung einer an sich dominanten Anlage aufgefaßt werden: nicht die Krankheit als solche, sondern nur eine gewisse Veranlagung zu derselben vererbt sich und es bedarf besonderer exogener Momente, um das Vollbild der Krankheit auszulösen. — Außerdem steht der Seltenheit der familiären Häufung der vollentwickelten Krankheit die große Anzahl von Befunden gegenüber, die eine Häufung von Perniciosasymptomen aufweisen, sodaß man geneigt ist, an Zwischenträger zu denken, die „nur einen Hauch der Krankheit in sich tragen" (wie dies Gänsslen für den Hämolytischen Ikterus nachweisen konnte), aber die Anlage weiter vererben.

Aus den vorliegenden Erwägungen heraus scheint es einleuchtend, einen dominanten Erbgang anzunehmen. Mit Sicherheit auf einen solchen zu schließen, ist allerdings aus den schon mehrfach erwähnten Gründen nicht möglich.

3. Bezüglich der in der Einleitung erwähnten **genetischen Bedeutung einzelner Organe** kann festgestellt werden:

a) Die allgemein vertretene Ansicht von einer vererblichen Schwäche des Magen-Darmkanals wird durch vorliegende

Untersuchungen bestätigt. Es finden sich über die Norm deutlich hinausgehende Erniedrigungen der Säurewerte sowie Anacidität; außerdem ist der Prozentsatz der Magenerkrankungen auffallend hoch und vorwiegend bei den nächsten Verwandten vorhanden.

b) Für die Annahme einer Schwäche der Blutbildungsstätten bei den Perniciosaangehörigen finden sich an Anhaltspunkten: im roten Blutbild eine Häufung von Ovalärformen; im weißen Blutbild einen auffallende Erniedrigung der Monocytenwerte, das Vorkommen von übersegmentierten Neutrophilen und eine selbst über die in Frankfurt übliche Form hinausgehende Lymphocytose mit entsprechender Neutropenie.

c) Bezüglich eines im endokrinen Drüsensystem verankerten anormalen Konstitutionsfaktors kann nichts Positives festgestellt werden. Zwar konnte in den 40 Perniciosasippen einmal gehäuftes Auftreten von Diabetes, ein anderes Mal familiäres Auftreten von Basedow festgestellt werden, doch dürfte es sich hier um Zufallsbefunde handeln, zumal die endokrinen Störungen in der Gesamtheit der Angehörigen gering sind.

Ob nun der die abnormen Magenverhältnisse bedingende Erbfaktor das Primäre ist und die Veränderungen in den Blutbildungsstätten nur sekundärer Natur sind, oder ob es sich umgekehrt verhält, ist auf Grund des vorliegenden Untersuchungsmaterials allein nicht zu entscheiden. Unter Berücksichtigung der neueren Arbeiten über die Ätiologie der Perniciosa, namentlich der Forschungen Castles, darf jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die der Achylie betr. Insuffizienz des Intrinsic Faktors zugrunde liegende Erbanlage das Primäre ist und die Blut- und Nervensystemveränderungen nur sekundäre oder tertiäre Folgen sind. — Einen dimeren Erbgang anzunehmen, besteht keine Veranlassung.

V. ZUSAMMENFASSUNG.

Anhand von 188 klinischen und Laboratoriumsuntersuchungen sowie anamnestischen Erhebungen in 40 Sippen wird bei Angehörigen von Perniciosakranken festgestellt:

1. Ein gegenüber der Norm gehäuftes Auftreten von Sub- und Anacidität sowie von Magenerkrankungen.
2. Veränderungen des roten Blutbildes im Sinne einer Häufung von Ovalärformen.
3. Veränderungen des weißen Blutbildes im Sinne
   a) einer deutlichen Verminderung der Monocytenwerte,
   b) einer Übersegmentation der Neutrophilen,
   c) einer über die in Frankfurt übliche Norm hinausgehende Lymphocytose (mit entsprechender Neutropenie).
4. Eine Häufung von Parästhesien (bei gleichzeitigen Blutveränderungen).

Auf Grund verhältnismäßig hoher Beteiligung der nächsten Verwandten werden diese Veränderungen als erblich bedingte Konstitutionsanomalien aufgefaßt, wobei die Störung der Magensekretion das Primäre ist. Es kann ein dominanter Erbgang hierfür wahrscheinlich gemacht werden.

Des weiteren wird berichtet: Über das familiäre Auftreten von Perniciosa in 2 Sippen; über conjugale Perniciosa ohne auffallende Belastung in der Filiargeneration; über einen Perniciosakranken, dessen EZ-Partner außer einer Anacidität keine Perniciosasymptome aufweist; über das Auftreten von Leukämie in 2 Perniciosasippen; über familiäres Auftreten von Diabetes und von Basedow in je einer Perniciosasippe.

LITERATUR

Adams: Three cases of P. A. and diab. mell. — Med. Clin. North Am. 1925, 8, 4. 1163.
Albu: Formen d. Achylia gastr. — Ther. d. Gegenw. 1913, 54, 10. 433.
— Konstitution u. Verdauungskrankheiten. Z. f. angew. Anat. u. Konstit.-lehre. 1920, 6, 205.
Arneth: Pernic. anäm. Leukocytenbefund bei chron. konst. Anämie. W. klin. Wschr. 1931, 1. 536.
Bartlett: Famil. P. A. with report of cases. — J. Am. Med. Assoc. 1913, 60, 176.
Bauer: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. — Berlin, 1924. III. Auflage.
Becart: Maladie de Biermer. — Rev. Med. 1936, 53, 313.
Benjamin: Pathogen. Bezieh. d. Diab. mell. zur P. A. — Fol. häm. 1934, 52, 113.
Bence: Magen und Leber in Pathogen. d. P. A. — Z. klin. Med. 1935, 126.
Benhamon u. Marill: Formes camouflées de l'an. de Biermer. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1936, 11.
Binswanger: Zur Kenntnis d. P. A. Z. klin. Med. 1927, 105, 249.
Bloch: Klinik und Pathogen. d. P. A. — D. Arch. klin. Med. 1903, 77, 277.
Bock: Erythrocytenmeßgerät. Klin. Wschr. 1933, 12, 1141.
— Makrocytäre Anäm. bei Magen-Ca. Med. Klin. 1934, 8.
— Neue Möglichk. prakt. Anämiediagnostik. M. m. Wschr. 1934, 43 und 44, 1646 und 1686.
v. Bremer: Nervens. und P. A. Erg. d. I. Med. u. Kinderh. 1931 41, 142.
— Pathogenese der P. A. Klin. Wschr. 1932, II, 40, 1657.
— Spez. Erbbiol.: P. A. — Erbarzt, 1934, 1, 2, 17.
Brockmann: Erblichkeit d. Polycythaemia vera rubra. Z. f. menschl. Vererb. 1936, 20, 380.
Brumm: Achyl. Chloranämie. Zentr.bl. I. Med. 1936, 57, 257.
Carr: P. A. — 148 cases. — Am. J. Med. Sci. 1920, 160, 737.
Cobet u. Morawitz: Zungenatrophie u. ihre Bezieh. zu P. A. und Magen-Ca. Z. angew. Anat. u. Konst.lehre. 1920, 6, 244.
Connner: Hereditary aspect of achlorhydria in P. A. — J. am. Med. Assoc. 1930. 94. 606.
Decastello: Über famil. P. A. — W. klin. Wschr. 1923, 259.
Dorst: Famil. P. A. — Am. J. Med. Sci. 1926, 172, 173.
Eason: Inquiry regarding age and sex of incidence of P. A. Edinb. Med. J. 1920, 25, 6, 388.
Eichhorst: Progr. Pern. An. — Leipzig 1878.
Ellermann: Wesen der P. A. — D. med. Wschr. 1912, 38, 843.
Faber-Gram.: Achylia and an. in members of the same family. Arch. Int. Med. 1924, 34, 6, 827.
Federley: Methodik des Mendelismus in Bezug auf den Menschen. Act. med. scand. 1922, 56, 393.
Frank: Erblichkeit der P. A. — D. Arch. klin. Med. 1933, 175, 96.
Friedlander: The racial factor in P. A. — Am. J. Med. Sci. 1934, 187.
Froehlich: Über den FI d. Ery. — Fol. häm. Arch. 1922, 27, 108.
Gänsslen: Derzeit. Stand uns. Kenntnis d. P. A. — Med. Welt. 1932. 46.
— Neuere Gesichtsp. z. Diagn. u. Behandl. d. Blutarmut. Med. Welt 1933 41.

Gänsslen: Lebertherapie. — Fortschr. d. Med. 1932. 28.
— Hämol. Konstit. Erbarzt 1935, 3, 33. — Neue. d. Kl. 1936. Erg.
— Regionäre Verschiedenh. d. weiß. Blutb. — D. m. Wschr. 1937, 13, 505.
Glatzel: Erbanlage u. Umwelt. Rotes Blutbild. — D. Arch. klin. Med. 1931. 170. 470.
— Magensekr. u. Blutb. bei ges. Zwillingen. — Z. f. ind. Abst.lehre. 1932, 62.
Goudsmith: Combin. diab. and P. A. — Nederl. T. v. Geneeskunde. 1930 I. 12.
MacGowen: P. A., nature and pathogen. — Edinb. Med. J. new series, 1935, 42, 293.
Gram.: Ätiol. u. Pathogen. d. P. A. — Kongr.bl. d. I. M. 1926, 43, 70.
— Family showing many cases of. P. A. — Act. med. Scand. 1929. 34/35. Suppl. 107.
— Study of development of P. A. — Fol. häm. 1930. 39. 461.
Günther: Normale u. pathol. Morphol. der Ery. — In Hirschfeld-Hittmann, Handbuch d. allg. Hämatologie. Berlin 1932. I, 1.
— Durchschn. Ery. zahl. Fol. häm. 1932. 46. 275.
Hangartner: P. A. und Magenresektion. — D. m. Wschr. 1930. II, 2000.
Hangartner u. Wolbergs: Erbl. Disp. bei P. A. — Erbarzt 1936, 3, 12.
Heumüller: Ery. größe. Inaug.-Diss. Frankf. a. M., 1936.
Hirschfeld: Blutkrankheiten u. Konstitution. — Neue d. Kl. 13. 1935. Erg. 3. 414.
Hoff: Beob. bei P. A. — D. Arch. klin. Med. 1927. 155. 233.
— Blutpathol. u. Magensekret. — M. m. Wschr. 1935. 14/15, 531, 580.
Heath: P. A. and idiopath. hypochr. anemia. — Am. J. med. Sci. 1933, 185, 365.
Jagič u. Klima: Klinik u. Therapie d. Blutkrankh. — Urban u. Schw. 1934.
Kelling: Statist. über Salzsäuremangel. — Arch. f. Verd.krankh. 1909. 15, 568.
Körner: Über fam. Häuf. d. Gallenkrankh. — Z. f. menschl. Vererb. u. Konst.lehre, 1936, 20. 526.
Levine u. Ladd: P. A. 150 cases. — Bull. J. Hopk. Hôsp. 1921, 32, 254.
Lichtenstein: Disposit. u. P. A. — Krankheitsforsch. 1928. 6. 3. 195.
Liepelt: Funik. Spinalerk. b. famil. P. A. — D. Z. Nervenh. 1926, 90. 20.
Lindberg: Über Anämie nach Influenza. — Act. med. scand. 1922. 56. 162.
Maclachan-Kline: Occurence of P. A. in 4 generations. Am. J. med. Sci. 1926, 172, 533.
Martius: Achylia gast. u. P. A. — Med. Klin. 1916. 18. 481.
Meulengracht: Heredit. factors in P. A. — Am. J. med. Sci. 1925, 169, 17.
— Beobachtungen d. Erblichkeitsl. am Beisp. d. P. A. — Ref. Kongr. Zbl. Bd. 33. — 495.
— Dünndarmstrikt. und P. A. — Act. med. scand. — 1922. 56. 432.
— 5 Fälle von P. A. in einem Geschlecht. — Fol. häm. Arch. 1923. 28.
Meulengracht u. Hartfall: P. A. and graves' disease. Ref. Kongr. Zbl. 75, 60.
— Erblichkeit und P. A. — Fol. häm. 1926, Ang. 32, 300.
Murphy-Howard: Complic. of. P. A. —, Rev. of. gastro-enterol. 1936, III, 2.
Mustelin: Erblichkeit und P. A. — Act. med. Scand. 1922. 56. II. 411.
Neuburger: Famil. u. konstit. Moment in d. Ätiol. d. P. A. — D. m. Wsch. 1925. 51, II. 38. 1557.
— Konst. Moment d. P. A. — Med. Kl. 1927, 23. 45. 1731.
Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. — Berlin, Springer, 1931.
— Allgem. Konstit.lehre. Berlin 1934. II. Aufl.
— Ist P. A. eine konstitut. Krankheit? — Fol. häm. 1927, 34, 1.
— Über P. A. — Jahresk. f. ärztl. Fortb. 1928. 19. 3.
— Über Entsteh. u. Behandlg. d. Anämien. W. kl. Wsch. 1935. 48. I. 8. 225.
Oestreich: Häufung von P. A. — Krankh.forsch. 1926. 2. 5. 389.

Oliver-Wilkinson: Achlorhydria. — Quart. J. Med. 1933. II New. Ser. 7. 431.
Paschkis: Zur Erbbiologie der P. A. — W. Arch. Inn. Med. 1936, 29, 125.
Rambach: Entwickl. v. Magenkrebs bei P. A. — Mon.schr. f. Krebsheilk. 1936, 4, 7, 201.
Ridder: Ach. gastr. u. famil. Vorkommen von Bluterkrankungen. M. med. Wschr. 1936. 83. 4. 138.
Sackheim: Glossitis Hunteri. — Fol. häm. Arch. 1922. 27. 264.
Schaumann: Konstit. Moment in Pathogen. d. P. A. — D. med. Wsch. 1910. 26.
— Initialsymptome. D. med. Wschr. 1912. 26.
— Über famil. Auftret. d. P. A. — Finska Handl. 1918 LX. 526.
— P. A., Konstit., Innere Sekret. — Z. angew. An. u. Konstit.lehre. 1920. 258.
Schaumann-Saltzmann: in Schittenhelm, Hdb. d. Krankheiten d. Blutes. Bd. II. 1935.
Schmidt-Lange u. Schreck: Erythrometrie. — M. m. Wschr. 1937. 23. 886.
Schlecht: Blutkrankheiten. — Med. Prax. Bd. 13.
Schleip-Alder: Atlas d. Blutkrankheiten. 1928. Wien.
Schilling: Zunahme d. P. A. — Rundfrage. — Med. Kl. 1927. 23. 12. u. 13. — 427 u. 467.
Schulten: Über schwere Anämien. — Kl. Wschr. 1931. II. 2325.
— Achyl. Chloranämie. — M. m. Wschr. 1932. 79. 17. 665.
— Über ess. hypochr. Anämien. Erg. inn. Med. 1934. 46.
Seyderhelm: Neue Erg. aus Phys. u. Path. d. Blutbilds. — J.kurse f. ärztl. Fortbildung. 1936.
— Neuere Erg. aus dem Gebiet d. Blutkrankheiten. J.kurs. f. ärztl. Fortbildung 1937.
Simon: Nachweis atoxylresistenter Lipase im Serum bei Pankreaserk. u. P. A. — Klin. Wschr. 50. II.
Singer: Physiol. u. Pathol. d. Antiperniciosaprinzips. — Erg. d. I. M. 1934, 47, 421.
Spiethoff: Z. Methode d. Blutuntersuch. — Fol. häm. 1926. Arch. 32. 325.
Steiner: Beob. über Erblichk. v. Basedow u. Cholelithiasis. Z. f. menschl. Verbl. u. Konst.l. 1937. 20. 73.
Strandell: Leukämie u. Perniciosa in ders. Familie. — Acta. Med. scand. 1936, 87, 557.
— P. A. — 117 cases. — Acta med. Scand. 1931. XL. Suppl. 5.
Strandell-Lemming: P. A. and myelocytic leuc. — Acta. Med. Scand. 1931. 75. 21.
Teufel: P. A. und Magen-Ca. — Arch. f. Verd.krankh. 1931. 61. 166.
Thiele: P. A. u. Magen-Ca. — Klin. Wschr. 1936. 26. 921.
Tschernig: P A. bei 3 Geschw. — D. med. Wschr. 1922.
Weinberg: Achyl. u. A. P. — Arch. Kl. Med. 1918. 126. 447.
— Frühstadien. M. M. W. 1925. 72. 165.
— Blutbef. bei konst. Achyl. — Z. f. ang. An. u. Konst. 1920. 6. 298.
Vanzant u. a.: Normal Range of gastric acid. — Arch. Int. Med. 1932 49. 3. 345.
Vedder: Pathogen. d. P. A. — Erg. I. Med. 1930. 38. 272.
v. Verschuer: Erbpathologie. — Leipzig 1934. (Med. Prax. Bd. XVIII).
Werner: Über die Erblichkeit der P. A. auf Grund von klin. Unters. in 57 Sippen. — Verh. D. Ges. f. Inn. Med. 1938.
Weitbrecht: Hautkapill. bei P. A. — Inaug.-Diss. Tübingen. 1934.
Wintrobe-Beebe: Idiop. hyperchr. Anemie. — Medicine 1933. 12. 187.
Weitz: Vererbung inn. Krankheiten. Stuttgart 1936.
— Erblichkeit b. P. A. — Erbarzt. 1934. 1. 7. 103.
Wilkinson: Diseases assoc. with. P. A. — Q. J. Med. 1933. NS II. 7. 281.
— Brockbank. — Importance of Famil. Achlorhydr. in etiol. of P. A. — Q. J. Med. 1931. 24. 219.

LEBENSLAUF

Am 23. 3. 1914 wurde ich als Sohn des Hilfsschullehrers Wilhelm Blindow und seiner Frau Betha, geb Boltz, zu Mülhausen im Elsaß geboren. — Nach dreijährigem Besuch der Grundschule und nach neunjährigem Besuch des Reform-Realgymnasiums Musterschule in Frankfurt am Main legte ich hier Ostern 1932 die Reifeprüfung ab. — Anschließend studierte ich 3 Semester Philologie (Neuere Sprachen) an den Universitäten in Frankfurt am Main und Leipzig, dann 10 Semester Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, wo ich am 17. 12. 1938 das Staatsexamen bestand.

Im Jahre 1937 bewarb ich mich erfolgreich um den Scheidel-Preis der Medizinischen Fakultät in Frankfurt am Main mit einer Arbeit über „Die Vererbungsgrundlagen der Perniciösen Anämie", die ich nunmehr in gekürzter Form als Dissertation einreiche. — Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Gänsslen, möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung danken, die er mir bei dieser Arbeit zuteil werden ließ.